



HAL
open science

Bases rationnelles de l'utilisation des plantes dans l'épilepsie : vers une amélioration de l'accessibilité au traitement dans les pays en développement

Emilie Auditeau

► **To cite this version:**

Emilie Auditeau. Bases rationnelles de l'utilisation des plantes dans l'épilepsie : vers une amélioration de l'accessibilité au traitement dans les pays en développement. Médecine humaine et pathologie. Université de Limoges, 2018. Français. NNT : 2018LIMO0053 . tel-02010387

HAL Id: tel-02010387

<https://theses.hal.science/tel-02010387>

Submitted on 7 Feb 2019

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

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

ED 615 - Sciences Biologiques et Santé (SBS)

UMR INSERM 1094 Neuroépidémiologie Tropicale

Thèse pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université de Limoges
Santé Publique / Epidémiologie

Présentée et soutenue par
Emilie Auditeau

Le 3 décembre 2018

Bases rationnelles de l'utilisation des plantes dans l'épilepsie : vers une amélioration de l'accessibilité au traitement dans les pays en développement

Thèse dirigée par :

M. Farid Boumediène, Docteur en Géoépidémiologie et Ingénieur de recherche, UMR
INSERM 1094 Neuroépidémiologie Tropicale, Université de Limoges

Mme. Voa Ratsimbazafy, Docteur en Pharmacie, UMR INSERM 1094 Neuroépidémiologie
Tropicale, Université de Limoges, France

JURY :

Président du jury

M. Pierre-Marie PREUX, Professeur d'Epidémiologie, UMR INSERM 1094
Neuroépidémiologie Tropicale, Université de Limoges, France

Rapporteurs

M. Eric DEHARO, Docteur en Pharmacie, IRD 152 PHARMA-DEV, Université Toulouse III
Paul Sabatier, France

M. Athanase MILLOGO, Professeur de Neurologie, Université d'Ouagadougou, Burkina
Faso

Examineurs

Mme. Geneviève BOURDY, Docteur en Pharmacie, IRD 152 PHARMA-DEV, Université
Toulouse III Paul Sabatier, France

Mme. Angèle LENGU MAMBU, Professeur de Pharmacognosie, LCSN EA 1069, Université
de Limoges, France

Mme. Alessandra NICOLETTI, Professeur de Neurologie, Université de Catane, Italie



A mes parents et à mes grands-parents,

Remerciements

Mille mercis à mon jury :

Merci à mes directeurs de thèse,

A Farid Boumédiène, pour ton investissement dans l'encadrement de ce projet, tes nombreuses relectures de la thèse et des articles, ton aide dans le cheminement de la réflexion et de la discussion. Aussi pour toutes les idées si précieuses qui ont fait avancer le sujet et pour les ateliers d'enseignements de nouveaux outils, qui auront été de bons moments de convivialité et d'apprentissage au sein du laboratoire. Merci Farid pour ta patience et ton amitié.

A Voa Ratsimbazafy, pour vos nombreux encouragements depuis mon arrivée au laboratoire et tout au long de ces cinq ans, vos relectures assidues des travaux réalisés. Merci Voa pour votre présence bienveillante.

Merci à mon Président du Jury,

A Pierre-Marie Preux, pour votre avoir accepté ce rôle en ce jour important. Pour votre disponibilité, vos précieux conseils et la confiance que vous m'accordez. Merci Pierre-Marie pour votre implication dans la construction d'un projet d'avenir.

Merci à mes rapporteurs,

A Eric Deharo, pour m'avoir permis de découvrir le Laos pour la première fois en 2014, pour avoir toujours suivi mes recherches et encouragé mon travail, et enfin d'être ici aujourd'hui.

A Athanase Millogo, pour votre bonne humeur et votre bienveillance. Le road-trip à Barcelone pour le Congrès restera un beau souvenir.

Merci à mes examinateurs,

A Geneviève Bourdy, pour avoir suivi mon travail depuis le début, m'avoir encouragé et donné de précieux conseils : « la qualité que doit avoir le chercheur c'est la résilience (et la persévérance), à côté de la curiosité ». C'est si vrai. Merci Gène pour m'avoir donné le goût de l'ethnopharmacologie et fait découvrir les curanderos du Pérou. J'ai un regret ; ne pas avoir pu faire avec vous un travail de terrain.

A Angèle Lengo Mambu, pour l'accueil au sein de votre laboratoire ainsi que pour votre aide et les moments passés ensemble au Pérou.

A Alessandra Nicoletti, pour votre énergie communicative, vos sourires et votre entrain à parler espagnol.

Mille mercis aux membres de l'UMR Inserm 1094 ;

A Michel Dumas, pour votre grande sagesse, la justesse saisissante de vos propos, votre bienveillance immense et ce que vous avez su créer au sein de l'institut. C'est magnifique.

A Jérémy et Julien M pour leur aide dans le travail de mise en place des cours du master 1.

A Jaime el B*** Boss, Marion et Mr Duchmole, Tata Inès qui a plus d'un tour dans son sac, Monsieur le philosophe Amidou, Mayoura, Noudy, Jeoffray, Gilles, Azra, Nana, Clothilde, Lokman, Julien B, Gladwys et Antoine, pour leurs encouragements jusqu'au bout du monde et pour leur gentillesse. Un merci à Bello pour son aide immense depuis le master 1, heureuse que tu sois de nouveau parmi nous.

A Benoît, merci pour tout et particulièrement pour les enseignements de grande qualité que tu nous as dispensés pendant l'année de master 2. C'était un plaisir d'apprendre. Merci aussi pour la confiance que tu m'as accordée pour les cours à l'école de sage-femmes, ça aura été une première expérience enrichissante.

A Elisabeth et François pour leur bienveillance à l'institut, Pascale pour son accueil et Aurélien pour ses précieux conseils sur le travail de terrain et l'élevage des poules.

Merci aux membres de l'équipe EA 1069 ;

A Yves, Caroline, Laetitia, Benjamin qui m'ont beaucoup aidée durant les quelques mois passés au LCSN, pour leurs conseils et leur bonne humeur.

Merci aux membres de l'équipe UMR 1216 et SynapCell ;

Je remercie particulièrement Antoine De Paulis, qui s'est vraiment intéressé à ce projet, m'a encouragée pour sa réalisation et m'a donnée des pistes pour les perspectives de ce travail.

Khop tchai lai lai aux laotiens ;

Un immense merci Nouna, sans qui rien n'aurait été possible. Nouna tu m'impressionnes par ta force de caractère, ta capacité à surmonter toutes les difficultés du terrain et de la vie, et ton tom yam incroyable ! Tu es devenue une vraie amie, Khop tchai beaucoup pour tout.

A Aé Phaiboun, pour votre assistance sur le terrain et « la chasse aux trésors » des tradipraticiens, à Bee pour tes cours de lao en accélérés, à Soan pour ta gentillesse, à Teo pour ton aide et à Bounhom pour ta générosité. Merci à Khem et Bou pour l'invitation à votre mariage et à Samy pour ta bonne humeur « mon mari ». Merci à Tik et Vimalay pour votre accueil.

A Elizabeth Elliott, qui a réalisé un travail passionnant sur le « Medical Landscape in Laos », et notamment sur les pratiques traditionnelles du sud rural du pays, Merci Elizabeth pour tes conseils et nos échanges sur nos expériences laotiennes.

A François Chassagne, merci pour ta bonne humeur, tes conseils et nos discussions d'ethnopharmacologues en herbe.

A Daniel Reinhartz, pour votre accueil au sein de l'IFMT et au Dr Somchit pour l'implication dans l'association de patients épileptiques au Laos,

Au Docteur Philassak, pour la création de l'Institut Francophone de Médecine Tropicale à Vientiane et pour votre sourire éternel,

Khop tchai à tous les *mau ya*, les patients, les bonzes avec qui j'ai pu échanger. Pour ces magnifiques moments de partage et d'humanité... je n'oublierai jamais le chant d'accueil d'un couple de *mau ya* lors de mon arrivée dans leur village.

Enfin merci à ma Cheese du Québec, avec qui nous ne comptons plus les « mésaventures » heureuses de la vie. Vientiane restera à jamais gravé.

Gracias a los peruvianos ;

Muchas gracias a todo el equipo del centro de salud de Tumbes ;

Luz Maria Moyano, Mayra, Fernando, Victor, Paula, Viterbo, Claudio, Miguel, Percy, Sandra, el señor Cristino, Quireyna, Peter, Andrès, Epifania, Mabel, Omar, la señora Julia, Paul, Dallas, Yan por su bienvenida y por su preciosa amistad que no olvidaré nunca.

Gracias a Michel Sauvain y Manuela Verastegui, que me recibieron en su laboratorio del UCPH en Lima y que me ayudaron a considerar perspectivas nuevas para mi proyecto.

Gracias a Manuel Charcape Ravel por su ayuda en el recogido de plantas y a Eric Franck Rodriguez para identificarlas.

Gracias a todos los pacientes y a sus familias, a los curanderos, con quien compartí momentos privilegiados, siempre sonrientes a pesar de situaciones complicadas.

Merci à la joyeuse équipe des ateliers immunoludiques !

Mille mercis à mes amis qui m'ont toujours soutenue ;

A mes amies de toujours ;

Vivi, fière de toi et de ta petite famille, de tout le chemin parcouru depuis le lycée. Cette année aura été riche en émotions et je suis contente de les avoir partagées avec toi !

Audrey, pour les beaux moments partagés (un en particulier this year^^)

Lisa, pour toutes tes petites attentions et les pâtisseries mitonnées avec amour,

Brunelle, pour notre complicité même si on se voit peu (trop peu !).

A ma bande de copains de la faculté de pharmacie ;

Bibi... pour *Wish you were here*, nos raclettes improbables et toujours très sécuritaires (un vrai Scientist, comme en TP^^), tes encouragements humoristiques jusqu'aux derniers instants.

Marie-Céline, pour sillonner les routes d'Ecosse et bientôt d'Irlande, pour *Oublier...*

Sophie pour tes cartes et toutes les petites attentions qui comptent (on se voit beaucoup trop peu cette année).

Agathe Lagatun, trop heureuse et fière de toi pour ta nouvelle vie qui se prépare.

Rubix pour Pâtisserie Kebab & Wild Racocon, le gringo lama et pour tes photos de rêves.

Claire et Marina, pour la découverte de l'Argentine et de l'espagnol.

Caroline, pour avoir vécu de beaux moments à nos débuts limougeaux et ton accueil en Allemagne.

A mes amis rencontrés à Limoges ;

Mich pour ton assiduité à assister mes travaux de recherche, tes énigmes félines, tes talents de cryptologues et j'en passe,

David because YOU are awesome,

Barbara pour tes idées « clochettes » qui me font trop rire et nos tisanes de Mamies,

Erwan pour les soirées improvisées « commando »,
Julie pour ton amitié et ton soutien malgré la distance,
Anaïs pour les randonnées et collectes de champignons très efficaces,
Lisa pour ta fantaisie contagieuse, les marchés champêtres et le comité d'accueil à bicyclette,
Eliza pour ta vision exceptionnelle de la vie, nos rêves de voyages,
Maria para las noches en lo de Mikaeli, el yoga, tu sonrisa y tu energia, siempre,
Pierre pour tes petits coucous bienvenus quand tu passes à Limoges,
Marie & Clémentine pour les aventures à Limoges, Toulouse et Québec,
Hélène & Romain, Gilles & Rachel pour nos instants musicaux éclairés,
Nathalie pour ton énergie de globe-véloteuse et tes encouragements,
Pépé Gavelle & Elodie pour les régales à Solignac & les aventures des chats,
Jérémy pour le crabe,
Simon parce que comme ça je ne suis pas la seule à dire moinssss à Limoges,
Seb pour les perles culturelles partagées,
et à Rémi & Pierre pour rendre les emplettes de yaourts, fromage et autres délices locaux
beaucoup plus agréables.

A Hichem pour ta lutte de tous les instants, à dos de Pedro ou d'Oscar, malgré les chats aux
yeux persans et autres animaux dont on se gardera de prononcer le nom ici...

A ma joyeuse bande de colocs, passés ou présents, toujours motivés et enthousiastes ; à
Maman Camille & Julien pour les joyeuses soirées limou-aveyro-toulousaines, à Papa Fred, à
Noémie pour ta correspondance passionnante et pour avoir traversé la Manche pour être là
aujourd'hui, à Rebecca & Jacqueline, à Mandy pour ta bonne humeur et ta joie de vivre, à
Julien notre loup préféré, à Agathe the power, à Colas & Marie pour les moments partagés.

A Tatie, Tonton, Christophe et Laurence pour votre bienveillance depuis que je suis petite.
Aux Potuau, une famille extraordinaire qui est là depuis les débuts.
A Denise & Dédé, pour m'avoir transmis la passion des plantes.

*Merci mi hermoso ; pour ton soleil quotidien, nos aventures laotiennes & slovaques à
bicyclette, en tandem, à pied, peu importe où et comment car elles sont toujours bucoliques et
pleines de surprises. Y porque eres mi hermoso, bientôt aussi calé que moi en plantes...*

Des milliards de merci à ma famille ne suffiraient pas ;

Les Touftoufs de Monteille : Jean-Paul & Yvelise pour votre soutien bienveillant pendant toutes mes études, Florence pour nos lectures partagées et le dernier séjour à Fontenai.

Les Touftoufs de Cuissai : François & Christine pour les belles balades pyrénéennes et normandes, Matthieu, Paul et Louis, Dimitri & Alisson pour partager votre joie de vivre, les pizzas mitonnées avec amour, et Amy pour tes rires, tes imitations et ton joli dessin.

Domi pour être ma marraine adorée et m'avoir fait découvrir les plaisirs de nager, voyager, photographier, qui sont toutes les choses que j'aime faire le plus au monde.

Olivier pour les séances de coaching bikram et la belle Sologne des canards.

Annick pour ton imaginaire et ta fantaisie car avec toi on ne s'ennuie jamais, pour réussir à faire de Fontenai une éternelle et merveilleuse caverne d'Ali Baba aux lits toujours douilletts.

Tiou' Tiou', la meilleure sœur del mundo, pour être toujours là, pour danser la salsa et manger libanais. Et me secouer quand il le faut.

Mamie pour ton infinie force de caractère, les Paris-Brest, et tout l'amour que tu nous donnes.

Papi pour ton humour et ta soif de curiosité qui a entraîné la mienne.

Mamie, Papi, je regrette que vous ne puissiez pas être là ce jour si important pour moi mais je pense très fort à vous.

Mum et Daddy, qui m'ont toujours soutenue dans tout ce que j'entreprends, qui m'ont fait confiance, qui m'ont encouragée dans mes études, qui font toujours tout pour que nous soyons heureuses, pour leur bienveillance et leur amour.

Merci Maman pour la relecture des fautes d'orthographe (jamais deux sans trois ;)), les tartes aux pommes et d'être une maman poule.

Merci Daddy pour ton courage, l'énergie surhumaine que tu as pour entreprendre tout ce que tu aimes faire et les excellents légumes du jardin cultivés avec amour.

Merci d'être là tels que vous êtes, les meilleurs parents du monde.

Shine on you, all my diamonds

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/>



Liste des abréviations

Les abréviations ont été explicitées dans leur langue d'origine.

AE(s) : Antiépileptique(s)

AMP : Adénosine MonoPhosphate

AMPA : Acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique

ANR : Agence Nationale de la Recherche

APA : Accès aux ressources génétiques et Partage des Avantages

APE : Association pour les Personnes vivant avec une Epilepsie

ASE: Accelerated Solvent Extraction

AVC : Accident Cardio-Vasculaire

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

BZD : Benzodiazépines

CITI : Collaborative Institutional Training Initiative

CRF : Clinical Research Form

CSG : Centre de Santé Global

CT-scan : Computerized Tomography scanner

DHeVELoP : Domestic Health Visitor for improving access to care of people with epilepsy

DIRESA : Dirección Regional de Salud Tumbes

EEG : Electroencéphalogramme

EMG : Electromyogramme

EsSalud : El Seguro Social de Salud

EPIToPE : Epilepsy Plants Treatment Peru

EPS : Entidad Promotora de Salud

FL : Fidelity Level

FMI : Fonds Monétaire International

GABA : Acide gamma-amino butyrique

GAERS : Genetic Absence Epileptic Rat from Strasbourg

GIN : Grenoble Institute of Neuroscience

GIS : Geographic Information System

γGT : Gamma Glutamyl-Transférase

HPD: Hippocampal Paroxysmal Discharges

HUT: Herbarium Truxillense

IEC : Information, Education, Communication

IENT : Institut d'Epidémiologie et de Neurologie Tropicale

IFMT : Institut Francophone de Médecine Tropicale

Initiative : Initiative d'accès au traitement des patients épileptiques
IP : Intra Péritonéal
IPHAMETRA : Institut de Pharmacopée et de Médecine Traditionnelle
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IRD : Institut de Recherche et Développement
Lao PDR : Lao Popular Democratic Republic
LC-MS : Liquid Chromatography/Mass Spectrometry
LCSN : Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles
LICE : Ligue Internationale contre l'Epilepsie
MAC : Médecine Alternative et Complémentaire (OMS)
MES : Maximal Electroshock Seizure
MeSH : Medical Subject Headings
MOF : Manual de Operaciones y Funciones
MTLE : Mesial Temporal Lobe Epilepsy
NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONG : Organisation Non-Gouvernementale
OR : Odd Ratio
PED : Pays en Développement
PIB : Produit Intérieur Brut
PMTEP : Plantas Medicinales en el Tratamiento de Epilepsia del Perú
PO : *per os*
PTZ : PentenylTetraZole
PVE : Personnes vivant avec l'Epilepsie
QOLIE : Quality of Life Inventory in Epilepsy
RFF : Revue du Folklore Français
RTP : Revue des Traditions Populaires
SERNANP : Servicio Nacional de Areas Naturales Protegidas por el Estado
SNC : Système Nerveux Central
SQL : Structured Query Language
TSOL-18 : *Taenia solium* oncospheral ligand
UICN : Union Internationale pour la Conservation de la Nature
UNICEF : United Nations International Children's Emergency Fund
USD : United States dollar
UV : Use Value
VPA : Acide Valproïque

Table des matières

Liste des abréviations.....	10
Préambule.....	20
Introduction générale.....	21
Chapitre I. Généralités et contexte de l'étude	23
I.1. Définition de l'épilepsie	23
I.1.1. Selon la Ligue Internationale Contre l'Épilepsie.....	23
I.1.2. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé	25
I.2. Épidémiologie de l'épilepsie	25
I.2.1. Mondiale.....	25
I.2.2. Au Pérou et au Laos.....	26
I.2.2.1. Pérou	26
I.2.2.2. Laos.....	28
I.2.3. Déficit thérapeutique.....	28
I.2.3.1. Disponibilité des traitements	29
I.2.3.2. Accessibilité des services de soins	29
I.2.3.3. Organisation des ressources sanitaires.....	30
I.2.3.4. Capacité financière	30
I.2.3.5. Acceptabilité sociale et culturelle.....	30
I.3. Prise en charge globale de l'épilepsie	31
I.3.1. Diagnostic	31
I.3.2. Identification de la cause	32
I.3.3. Traitements à disposition.....	32
I.3.3.1. Traitements conventionnels de l'épilepsie	32
• Classes pharmacologiques	33
• Molécules disponibles dans les Pays en développement	40
I.3.3.2. Traitements traditionnels de l'épilepsie.....	41
I.4. Contexte socio-culturel de l'épilepsie	52
I.4.1. Aspects historiques	52
I.4.2. Aspects anthropologiques	53
I.5. Les défis de la prise en charge de l'épilepsie	53
I.5.1. Systèmes médicaux	53
I.5.1.1. Pérou	53
I.5.1.2. Laos.....	55
I.5.2. Initiatives actuelles au Pérou et au Laos.....	56
I.5.2.1. Actions de prévention.....	56
I.5.2.2. Présentation des structures et programmes existants	56
• Au Pérou : le Centro de Salud Global.....	56
• Au Laos : Initiative, DHeVELOP et l'IFMT	57
I.5.3. Notion de médecine intégrative	58
Chapitre II. Problématique de recherche	60
II.1. Justification	60
II.1.1. Valider, sécuriser, rationaliser l'utilisation des plantes médicinales.....	60
II.1.2. L'itinéraire thérapeutique	61
II.1.2.1. Définition de l'itinéraire thérapeutique	61

II.1.2.2. Application au contexte socio-culturel dans nos zones d'étude	62
• Cas du Pérou	63
• Cas du Laos	64
II.2. Objectifs des travaux de thèse	65
II.2.1. Principal	65
II.2.2. Spécifiques	65
II.2.3. Méthodologie générale de la thèse	65
II.2.3.1. Approche bibliographique	65
II.2.3.2. Approche épidémiologique	65
II.2.3.3. Approche ethnopharmacologique	66
II.2.3.4. Approche pharmacochimique et biologique	66
Chapitre III. Etudes réalisées	68
III.1. Les traitements traditionnels de l'épilepsie dans la littérature	68
III.1.1. Contexte de l'étude	68
III.1.2. Méthodologie	69
III.1.2.1. Stratégie de recherche	69
III.1.2.2. Critères d'éligibilité	70
• Critères d'inclusion	70
• Critères d'exclusion	70
III.1.2.3. Collecte des données	71
III.1.2.4. Analyse des données	72
III.1.3. Résultats	73
III.1.3.1. Caractéristiques des études	73
• Analyses bibliométriques	73
• Rapports d'usage et d'évaluation	74
• Répartition géographique	75
III.1.3.2. Approches ethnopharmacologiques et pharmacologiques	76
• Études ethnopharmacologiques	76
• Études pharmacologiques	77
III.1.3.3. Information sur les remèdes à base de plantes médicinales	79
• Informations botaniques	79
• Efficacité des remèdes à base de plantes médicinales	81
III.1.4. Discussion	82
III.1.4.1. Forces et limites	82
III.1.4.2. Répartition des études	83
III.1.4.3. Croyances culturelles liées à l'épilepsie	Erreur ! Signet non défini.
III.1.4.4. Considérations ethnopharmacologiques	84
III.1.4.5. Discussion ethnopharmacologique	85
III.1.4.6. Approches pharmacologiques	91
III.1.5. Conclusion	92
III.2. Travaux ethnopharmacologiques et épidémiologiques au Pérou : approche complète de la place de la phytothérapie dans la prise en charge de l'épilepsie	94
III.2.1. Contexte de l'étude	94
III.2.1.1. Quelques données géographiques, démographiques et économiques	94
III.2.1.2. Zones d'étude	95
III.2.1.3. Justification de l'étude	95
III.2.2. Méthodologie employée	95

III.2.2.1. Echantillonnage	96
• Taille de l'échantillon	96
• Critères d'inclusion	97
III.2.2.2. Mise en place des enquêtes.....	97
• Formation des enquêteurs.....	97
• Validation des questionnaires.....	98
III.2.2.3. Collecte des données.....	99
• Données épidémiologiques	99
• Données ethnopharmacologiques	100
III.2.2.4. Identifications botaniques.....	101
III.2.2.5. Analyses statistiques.....	101
• Variables et codage.....	101
• Tests statistiques	102
III.2.2.6. Considérations éthiques.....	102
III.2.3. Résultats de l'étude menée au Pérou	103
III.2.4. Conclusion.....	111
III.3. Travaux ethnopharmacologiques et épidémiologiques au Laos : approche comparée de la place de la phytothérapie dans la prise en charge de l'épilepsie	112
III.3.1. Contexte de l'étude.....	112
III.3.1.1. Description géographique, démographique et économique du Laos	112
III.3.1.2. Zones d'études	113
III.3.2. Précisions méthodologiques.....	115
III.3.2.1. Echantillonnage	115
• Taille de l'échantillon	115
• Critères d'inclusion.....	115
III.3.2.2. Mise en place des enquêtes.....	115
• Formation des enquêteurs.....	115
• Validation des questionnaires.....	116
III.3.2.3. Collecte des données.....	116
III.3.2.4. Identifications botaniques.....	116
III.3.2.5. Analyses statistiques.....	117
III.3.2.6. Considérations éthiques.....	117
III.3.3. Résultats de l'étude menée au Laos.....	117
III.3.3.1. Populations étudiées.....	117
• Patients épileptiques du Laos.....	117
a. Diagramme de flux.....	117
b. Caractéristiques sociodémographiques des PVE	118
• Tradipraticiens et vendeurs de plantes	119
a. Diagramme de flux.....	119
b. Caractéristiques des tradipraticiens et vendeurs de plantes.....	120
III.3.3.2. Connaissances sur l'épilepsie par les PVE.....	120
• Dénominations de la maladie	120
• Origine et causes de la maladie	121
• Description des signes perçus.....	121
• Schéma de « transmission » de l'épilepsie.....	121
III.3.3.3. Attitudes face à la guérison de l'épilepsie et à son traitement	122
III.3.3.4. Pratiques de soins.....	122

• Recours à la médecine traditionnelle.....	122
• Recours à la médecine conventionnelle	123
III.3.3.5. Prise en charge de première intention de l'épilepsie	124
III.3.3.6. Les remèdes phytothérapeutiques utilisés dans le traitement de l'épilepsie	125
• Description des remèdes.....	125
• Espèces végétales utilisées	125
III.3.4. Résultats de l'approche comparée entre le Pérou et le Laos	126
III.3.4.1. Caractéristiques socio-démographiques	126
III.3.4.2. Critères de jugement principal : le pourcentage de recours à la médecine traditionnelle et aux plantes	127
III.3.4.3. Effets indésirables et efficacité des traitements.....	127
• Traitements conventionnels.....	127
• Traitements à base de plantes	127
III.3.5. Discussion commune du recours à la médecine traditionnelle au Laos et au Pérou	128
III.3.5.1. Similitudes entre le Pérou et le Laos	128
• Pourcentage de recours aux remèdes traditionnels.....	128
• Pratiques associées au recours aux plantes	128
• Déficit de traitement conventionnel.....	129
• Modalités d'administration des remèdes à base de plantes.....	130
III.3.5.2. Points de divergences entre le Pérou et le Laos	130
• Nature des pratiques de médecine traditionnelle.....	130
• Nomadisme médical et frontalier	130
• Accessibilité financière au traitement	131
• Structures et ressources de médecine traditionnelle et conventionnelle	131
III.3.6. Conclusion.....	133
III.4. Etude de faisabilité de la validation, sécurisation, rationalisation de l'utilisation des plantes médicinales	134
III.4.1. Etat des lieux des modèles utilisés	134
III.4.1.1. Tests utilisés pour la détection de substances thérapeutiques antiépileptiques	134
• Modèles in vitro	134
a) Tests de liaison aux récepteurs.....	134
b) Enregistrements des potentiels électriques	135
1. Stimulations tétaniques répétées	135
2. Coupes corticales de cerveaux de souris via pentenyltetrazole	135
• Modèles in vivo	135
a) Stimulations chimiques.....	136
b) Stimulations électriques	137
1. Maximal electroshock seizures	137
2. Stimulation à basse fréquence.....	137
3. Stimulation du lobe temporal.....	138
• Modèles génétiques	138
III.4.2. Méthodologie de l'étude pilote	139
III.4.2.1. Réalisation des tests.....	139
• Matériel végétal.....	139

• Extractions	139
• Chromatographies.....	140
• Tests biologiques utilisés	140
• Détermination des doses.....	140
III.4.3. Résultats d'activités in vivo des espèces végétales testées.....	141
III.4.4. Discussion de l'étude de faisabilité	143
III.4.4.1. Faisabilité opérationnelle.....	143
• Mise en place du consortium.....	143
• Aspects réglementaires.....	143
III.4.4.2. Justification et challenges méthodologiques.....	145
• Modèles d'épilepsie.....	145
• Optimisation de l'analyse chimique	146
III.4.4.3. Résultats préliminaires	147
• Cas de <i>Valeriana officinalis</i>	147
• Cas de <i>Melissa officinalis</i>	148
III.4.5. Conclusion.....	148
Chapitre IV. Discussion générale et Conclusion	150
IV.1. Synthèse des principaux résultats	150
IV.1.1. Recours à la médecine traditionnelle pour le traitement de l'épilepsie en Asie, Afrique et Amérique Latine	150
IV.1.2. Facteurs explicatifs du recours à la médecine traditionnelle.....	151
IV.1.2.1. Caractéristiques socio-démographiques	151
IV.1.2.2. Concepts médicaux associés à l'épilepsie	152
IV.1.2.3. Traitement traditionnel et conventionnel dans l'itinéraire thérapeutique	152
IV.2. Convergences d'usage des espèces végétales	153
IV.2.1. Non-harmonisation des pratiques.....	153
IV.2.1.1. Différences culturelles et régionales	154
IV.2.1.2. Hétérogénéité des épilepsies et comorbidités	154
IV.2.2. Indicateurs d'efficacité.....	155
IV.2.2.1. Diminution de la fréquence des crises et des effets indésirables	155
• Evaluation <i>in vivo</i>	155
• Perception par les patients.....	156
IV.2.2.2. Chronicité de la maladie	156
• Mesure de la qualité de vie.....	156
• Durée des traitements prescrits par les tradipraticiens	157
IV.3. Forces et limites	157
IV.3.1. Approche globale	157
IV.3.2. Aspects méthodologiques	158
IV.3.2.1. Dimension temporelle	158
IV.3.2.2. Dimension géographique	159
IV.3.2.3. Pluri-acteurs	159
IV.3.2.4. De l'itinéraire thérapeutique à la plante.....	159
IV.4. Perspectives	160
IV.4.1. Extrapolation et réplification des études.....	160
IV.4.1.1. Extrapolation à l'Afrique	160
IV.4.1.2. Extrapolation à d'autres espèces végétales utilisées en médecine traditionnelle	161

IV.4.2. Formulation de remèdes standardisés	161
IV.5. Conclusion générale.....	162
Références bibliographiques	163
Annexes	190

Table des illustrations

Figure 1 : Classification des crises, (Fischer et al., 2017)	25
Figure 2 : Cycle parasitaire de <i>Taenia solium</i> , (« CDC - Cysticercosis - Biology », 2014).....	27
Figure 3 : Schéma récapitulatif des cibles d'action moléculaires des différents anti-épileptiques sur la voie inhibitrice GABAergique et la voie activatrice glutamatergique, (Jaoued et al., 2016)	33
Figure 4 : Le système médical péruvien	54
Figure 5 : Le système médical lao, (Mobillion, 2011)	55
Figure 6 : Les modèles d'épilepsie dans les essais pré-cliniques	67
Figure 7 : Diagramme de flux de la revue de littérature	73
Figure 8 : Distribution des citations d'usage par pays et par type d'études	75
Figure 9 : Méthodologie générale des études de terrain	96
Figure 10 : Schéma récapitulatif des thèmes abordés lors des entretiens	99
Figure 11 : Collecte de plantes à Pampas Minas, mai 2015	101
Figure 12 : Identification botanique, HUT, Trujillo, juin 2015	101
Figure 13 : Collecte de données avec un vendeur de plantes, Chiclayo, mars 2015	101
Figure 14 : Cartographie des zones d'étude de la province de Vientiane, Mai 2017, Laos, QGIS 2.14	113
Figure 15 : Cartographie de la zone rurale de la province de Champassak, Mars 2017, Laos, QGIS 2.14	114
Figure 16 : Cartographie de la zone urbaine de la capitale de Vientiane, Avril 2017, Laos, QGIS 2.14	114
Figure 17 : Collecte de données au Khuan Din market, Vientiane, mars 2017	116
Figure 18 : Collecte de données chez un mau ya, Champassak, mai 2017	116
Figure 19 : Diagramme de flux du nombre de Personnes Vivant avec l'Epilepsie dans l'étude du Laos	118
Figure 20 : Diagramme de flux des tradipraticiens et vendeurs de plantes au Laos.....	120
Figure 21 : Effet des extraits de <i>Valeriana officinalis</i> L. et de <i>Melissa officinalis</i> L. sur le nombre de décharges paroxystiques de l'hippocampe (HPD)	142
Figure 22 : Le principe d'Accès aux ressources génétiques et Partage des Avantages issues de leur utilisation, (« Guide L'APA, pas à pas - Fondation pour la Recherche sur la Biodiversité - FRB », 2017)	145

Table des tableaux

Tableau 1 : Indications, mécanismes d'action et effets indésirables des potentialisateurs du GABA (Greenfield, 2013; « VIDAL », 2018).....	34
Tableau 2 : Indications, mécanismes d'action et effets indésirables des inhibiteurs calciques et sodiques (« VIDAL », 2018).....	37
Tableau 3 : Indications, mécanismes d'action et effets indésirables du lévétiracétam et pérampanel (« VIDAL », 2018).....	39
Tableau 4 : Liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels, 20 ^e liste, révision mars 2017	40
Tableau 5 : Croyances populaires de l'épilepsie en France.....	45
Tableau 6 : Différences entre l'approche « conventionnelle » et l'approche « traditionnelle »	58
Tableau 7 : Répartition des différents types de publications en fonction du continent d'étude	76
Tableau 8 : Répartition des publications fournissant des indicateurs d'usage et informateurs interrogés en fonction du continent d'étude	77
Tableau 9 : Répartition des modèles utilisés pour évaluer l'efficacité des plantes dans la prise en charge de l'épilepsie	79
Tableau 10 : Répartition des parties, modes de préparation, voies d'administration et évocation du mécanisme d'action des plantes utilisées dans la prise en charge de l'épilepsie en fonction du continent d'étude	81
Tableau 11 : Caractéristiques socio-démographiques des patients du Laos.....	119
Tableau 12 : Etiologies de l'épilepsie citées par les Personnes Vivant avec l'Épilepsie	121
Tableau 13 : Opinion des patients sur les différents types de traitements.....	122
Tableau 14 : Nature des remèdes traditionnels utilisés au Laos en fonction des acteurs....	123
Tableau 15 : Pourcentage de recours à la médecine conventionnelle et aux médicaments antiépileptiques	124
Tableau 16 : Structures de soins de première intention du traitement de l'épilepsie	124
Tableau 17 : Caractéristiques socio-démographiques comparées des patients du Laos et du Pérou	126
Tableau 18 : Comparaison du recours à la médecine traditionnelle entre le Laos et le Pérou	127

Préambule

Les travaux qui suivent reflètent une motivation professionnelle mais aussi une démarche personnelle. L'utilisation de la phytothérapie et de l'aromathérapie a toujours éveillé ma curiosité de pharmacienne, depuis les cours à la Faculté jusqu'à l'apprentissage du métier de pharmacien. J'ai eu la chance de vivre mes premiers instants de pharmacien dans une officine où le patient était au cœur des préoccupations, où l'on m'a appris à écouter, comprendre, analyser et conseiller.

C'est dans l'optique d'approfondir les connaissances sur les différentes solutions thérapeutiques existantes, pour *voir de mes yeux*, ici et ailleurs, que j'ai réalisé cette thèse. L'épilepsie, comme d'autres maladies chroniques, nécessite une prise en charge complète et complexe. L'étude des pratiques de soins des patients épileptiques, dans d'autres contrées, m'aura ouvert les yeux sur la détresse que peuvent ressentir les patients atteints d'une maladie chronique en l'absence de médicaments ou lorsque ceux-ci ne sont pas efficaces. Dans ces cas, la recherche de solutions pour se soigner passe le plus souvent par un soutien psychologique et l'utilisation des ressources naturelles. C'est dans ce contexte que je souhaite vous présenter les études réalisées au cours de ma thèse.

Introduction générale

Près de 70 millions de personnes sont affectées par l'épilepsie, une des maladies neurologiques les plus fréquentes dans le monde (Ngugi et al., 2010). Parmi elles, 80% vivent dans les pays en développement (PED) (Leonardi & Ustun, 2002). La prévalence de l'épilepsie est estimée à 17,8/1000 en Amérique latine (Bruno et al., 2013) *versus* 6,0/1000 en Asie du sud-est (Mac et al., 2007), et de nombreuses études montrent que la prise en charge de la maladie est un enjeu de santé publique sur ces continents (Yemadje et al., 2011).

Notre travail de thèse a été réalisé dans 2 pays, le Pérou et le Laos, où l'amélioration de l'accès aux soins, de l'éducation et de la situation sanitaire est un véritable challenge. Au Pérou, 150 000 personnes vivent avec une épilepsie active, soit une prévalence de 20,9/1000 (Moyano et al., 2014a). Au Laos, 52 000 personnes sont atteintes d'épilepsie, ce qui correspond à une prévalence de 7,7/1000 habitants. Seulement 25% des patients ont accès à un traitement médicamenteux au Pérou (Garcia et al., 2016). La situation est encore plus préoccupante au Laos, puisque seules 3% des personnes vivant avec l'épilepsie (PVE) seraient prises en charge (Barenes et al., 2011)

Les difficultés d'observance liées à un accès géographique et financier limité, l'inégalité dans la répartition des neurologues au Pérou (Carrasco Cortez et al., 2008) : 67 spécialistes dont 53,7% à Lima (Zevallos et al., 2011) (densité : 1/474 000 habitants) ou le manque de neurologues au Laos avec 9 spécialistes en exercice dans tout le pays (densité : 1/3 379 000 habitants), expliquent en grande partie le déficit thérapeutique.

Dans ce contexte, les croyances culturelles respectives conduisent une grande partie de la population à considérer l'épilepsie comme le résultat d'une punition divine ou d'une malédiction. Le recours au médecin traditionnel (*curandero* au Pérou et *mau ya* au Laos) semble donc très fréquent, et de nombreux patients associent dimension spirituelle, remèdes à base de plantes (Bussmann, 2013) et/ou médicaments anti-épileptiques (AEs) pour se traiter. L'étude de l'utilisation des plantes est justifiée par le fait que les indicateurs de biodiversité montrent une grande richesse de la flore : le Pérou est le pays avec le plus grand nombre d'espèces natives domestiquées au monde (« Servicio Nacional de Áreas Naturales Protegidas por el Estado - SERNANP », s. d.) et le Laos est un hot spot de biodiversité pour les plantes endémiques (« National Biodiversity Strategy to 2020 », 2004).

Malgré une recherche bibliographique approfondie, nous avons trouvé très peu d'études qui s'intéressent, dans le parcours de soin global d'une personne épileptique, à la place des traitements traditionnels et des médicaments AEs.

Ce travail propose ainsi d'évaluer quantitativement le recours aux plantes et de préciser la place de la phytothérapie dans les itinéraires thérapeutiques des PVE au Pérou et au Laos. Il nous paraissait également pertinent de mener en parallèle une comparaison des solutions thérapeutiques proposées dans ces deux pays. Pour compléter notre approche, l'efficacité des plantes les plus couramment citées a été évaluée sur des modèles d'épilepsie.

En premier lieu, nous présenterons le contexte clinique, épidémiologique et socioculturel de l'épilepsie ainsi que sa prise en charge. Nous décrirons ensuite précisément la problématique de recherche et les objectifs qui en découlent.

Dans un second temps, nous décrirons les trois études mises en œuvre pendant cette thèse en précisant le contexte et le cadre disciplinaire de chaque étude, les méthodes de recueil et de traitement des données, l'aspect éthique, la réalisation des herbiers, la sélection des plantes et l'étude de l'effet des plantes utilisées sur des modèles *in vivo* d'épilepsie.

Ensuite, nos résultats aborderont successivement les caractéristiques des populations étudiées, un état des lieux sur les différents traitements de l'épilepsie, les éléments qui pourraient expliquer le recours aux plantes médicinales et les espèces végétales utilisées pour traiter l'épilepsie. L'article publié sera inséré au manuscrit.

Enfin, ce travail se conclura sur une discussion en quatre parties : une première partie reprenant les principaux résultats des trois études, une deuxième partie qui décrira la problématique des convergences d'usage des espèces végétales, une troisième partie qui abordera les forces et les limites de nos travaux, et enfin une dernière partie qui replacera les études dans un contexte plus global pour formuler des perspectives.

Chapitre I. Généralités et contexte de l'étude

I.1. Définition de l'épilepsie

L'épilepsie est l'une des affections les plus anciennement connues de l'humanité, mentionnée dans des documents écrits qui remontent à 4000 avant J.-C. Elle a suscité pendant des siècles la crainte, l'incompréhension, les discriminations et la stigmatisation sociale. Cela continue de nos jours dans de nombreux pays et peut avoir des répercussions sur la qualité de vie des personnes atteintes et de leur famille.

I.1.1. Selon la Ligue Internationale Contre l'Epilepsie

L'épilepsie est définie par la Ligue Internationale contre l'Epilepsie (LICE) comme étant « l'apparition d'au minimum deux crises espacées de plus de 24h » (Fisher et al., 2014). Cette définition inclut les patients qui ont eu une crise unique, avec un risque de récurrences de plus de 60% après une crise non provoquée, et les patients chez qui le diagnostic d'un syndrome d'épilepsie a été posé. C'est la définition de 2005 qui a été utilisée pour les études épidémiologiques antérieures et dans nos travaux de terrain au Pérou et au Laos. Elle définit l'épilepsie comme « un antécédent d'au moins une crise épileptique, une altération cérébrale persistante qui augmente la probabilité de crises ultérieures et des perturbations neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales associées ». Un guide épidémiologique pour les études de terrain sur l'épilepsie a été élaboré en 2010 par notre équipe et promeut l'utilisation d'outils tels que l'histoire clinique du patient, la description précise des crises, l'évaluation neurologique et l'utilisation d'un électroencéphalogramme (EEG) ou d'un scanner si ces appareils sont disponibles.

Au niveau physiologique, une crise d'épilepsie est une manifestation clinique due à l'activation anormale, transitoire et paroxystique d'un groupe de neurones du cerveau. Les manifestations dépendent de la localisation anatomique et de la propagation des décharges neuronales anormales. La crise correspond à une rupture d'équilibre : au niveau membranaire par un dysfonctionnement des canaux ioniques voltage-dépendants, au niveau synaptique par un déséquilibre entre le système inhibiteur GABAergique et excitateur glutamatergique, et au niveau de l'environnement neuronal par des contacts inter-neuronaux entre les cellules gliales et les neurones et une perturbation de la barrière hémato-encéphalique (BHE). La perte de l'équilibre entre les systèmes inhibiteur GABAergique et excitateur glutamatergique provient d'altérations fonctionnelles de la synthèse, de la libération des neuromédiateurs, de l'augmentation de leur recapture et du défaut des récepteurs pré et/ou post-synaptiques. Les anomalies structurelles liées à la perte d'inter neurones GABA ou des neurones mixtes associées à une diminution de l'activité

GABAergique seraient impliquées dans l'épileptogenèse par un phénomène d'hypersynchronisation. L'inhibition indépendante du circuit cortico-thalamo-cortical serait un des mécanismes intervenant dans l'épilepsie-absence (Ibinga et al., 2015). L'augmentation de la synthèse et de la libération du glutamate, l'augmentation anormale du nombre de récepteurs et/ou la modification structurelle des récepteurs du glutamate interviendraient dans la transformation des décharges inter-critiques en décharges critiques (Prince & Jacobs, 1998). L'environnement neuronal est dépendant des interactions avec le système vasculaire qui fait intervenir la BHE, les cellules et le liquide céphalo-rachidien. Les anomalies au niveau de chacune de ces interactions interviennent dans l'apparition de l'épilepsie. La rupture de la BHE entraîne l'entrée de constituants plasmatiques, notamment de l'albumine, dans les astrocytes qui vont perdre leur capacité de captage du glutamate et du potassium extracellulaire. L'accumulation extracellulaire du potassium et du glutamate dépoliarise les neurones qui vont engendrer des potentiels d'action favorisant l'apparition de crises. L'agression cérébrale s'accompagne d'une angiogenèse qui est associée à une augmentation de la perméabilité de la BHE. Ces deux phénomènes constituent des facteurs prédictifs de l'apparition de l'épilepsie (Rigau et al., 2007). Les leucocytes arrivés dans le compartiment encéphalique suite à l'altération de la BHE peuvent déclencher une réponse inflammatoire qui sera à l'origine d'une souffrance neuronale. La souffrance neuronale sera le point de départ d'une cascade de réactions immunitaires qui aboutira à la production de protéines de l'inflammation comme l'interleukine-1- β . Cette protéine va agir sur les récepteurs du glutamate présents sur les neurones et accroître leur excitabilité (Maroso et al., 2010).

Dans de nombreux cas, la crise est perceptible par le patient lui-même et par son entourage car elle entraîne une altération de la conscience, associée à des manifestations motrices, sensorielles ou des évènements psychiques (Fisher et al., 2014). Les crises peuvent être spontanées ou provoquées par des évènements tels que des infections du SNC, des lésions cérébrales traumatiques, des maladies cardio-vasculaires, des perturbations métaboliques ou la prise de substances épileptogènes telles qu'alcool et drogues.

La LICE a classé l'épilepsie en trois grands groupes étiologiques ; génétique, structurelle/métabolique et de cause inconnue. Les crises sont également classifiées selon leurs manifestations en crises généralisées (crises convulsives, absences), focales (motrices, partielles complexes, sensitives et secondairement généralisées) et crises inconnues qui ne correspondent pas aux deux premières formes.

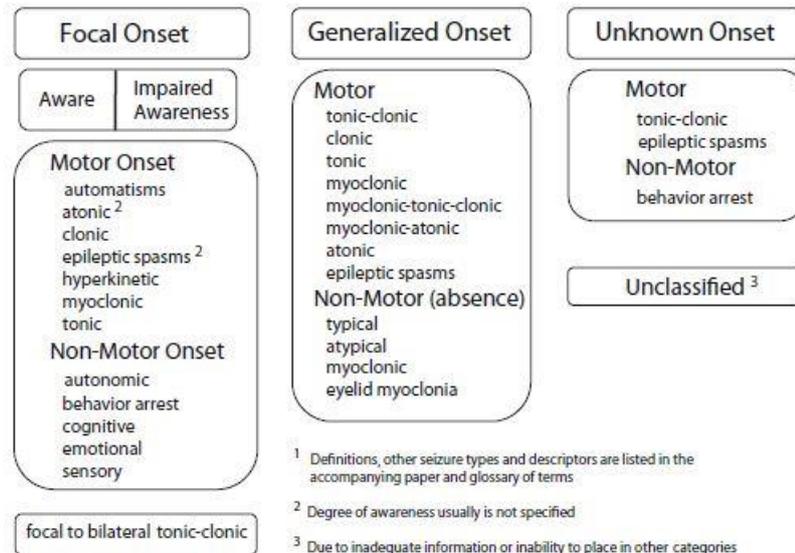


Figure 1 : Classification des crises, (Fischer et al., 2017)

I.1.2. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'épilepsie comme étant « une affection chronique du cerveau qui touche toutes les populations du monde. Elle se caractérise par des crises récurrentes se manifestant par de brefs épisodes de tremblements involontaires touchant une partie du corps (crises partielles) ou l'ensemble du corps (crises généralisées). Elles s'accompagnent parfois d'une perte de conscience et du contrôle de la vessie et de l'évacuation intestinale. Ces crises résultent de décharges électriques excessives dans un groupe de cellules cérébrales ».

De plus, l'OMS précise que ces crises sont le résultat de décharges électriques excessives qui peuvent se produire dans différentes parties du cerveau. Les crises peuvent varier en intensité, allant de brèves pertes d'attention ou de petites secousses musculaires à des convulsions sévères et prolongées et leur fréquence est variable, allant de moins d'une fois par an à plusieurs fois par jour. L'OMS reprend la définition de la LICE en soulignant qu'une crise unique ne signe pas l'épilepsie (jusqu'à 10% de la population mondiale a une crise au cours de la vie sans souffrir d'épilepsie).

I.2. Épidémiologie de l'épilepsie

I.2.1. Mondiale

Dans les pays développés, la prévalence de l'épilepsie a été estimée à 5,8/1000 habitants (Sander & Shorvon, 1987; Sander, 2003). Les pays tropicaux participent en grande partie à la charge mondiale de la maladie puisque l'on retrouve des prévalences allant de 6,0/1000

en Asie (Mac et al., 2007), à 14,2/1000 en Afrique (Ba-Diop et al., 2014) voire 15,8/1000 en Amérique latine (Bruno et al., 2013). La différence de prévalence entre l'Asie et les autres continents n'est pas encore réellement expliquée mais pourrait être due à une prévalence plus élevée de maladies infectieuses avec séquelles neurologiques, de traumatismes crâniens ou des facteurs génétiques prédisposants en Amérique latine ou en Afrique. La stigmatisation des PVE en Asie pourrait également être telle que la prévalence de l'épilepsie serait sous-estimée. En effet, la réalisation d'enquêtes porte-à-porte reste le gold-standard méthodologique pour estimer la prévalence mais les taux de prévalence retrouvés sont encore très variables entre les différentes régions d'un pays par exemple. L'épidémiologie de l'épilepsie dans les pays en développement est déterminée par des facteurs très divers tels que les croyances culturelles, le manque d'infrastructures et d'équipements médicaux, d'informations médicales fiables et d'expertise en épileptologie. L'abondance des définitions utilisées et le faible potentiel de recherche dans ces pays ne facilitent pas la tâche.

Dans les pays en développement, lorsque l'EEG n'est pas disponible ou que les cas ne sont pas confirmés, les crises focales peuvent être sous-diagnostiquées. Une étude en Afrique a montré que plus de la moitié des EEG étaient anormaux pour des patients avec une épilepsie convulsive active. Parmi ces EEG anormaux, la moitié était de nature focale, avec 75 % d'épilepsie du lobe temporal (Kariuki et al., 2016).

Les PVE ont une mortalité plus élevée que le reste de la population, particulièrement dans les PED où le taux annuel de mortalité a été estimé à 19,8 pour 1000 PVE, d'après des études menées en population générale (Levira et al., 2017). La mortalité était plus élevée chez les enfants et adolescents avec des épilepsies symptomatiques et qui adhéraient peu au traitement antiépileptique. Les causes directes de décès sont le *status epilepticus* (taux de mortalité proportionnel compris entre 5 et 56,6%) et les morts soudaines (taux compris entre 1 et 18,9%). Les causes indirectes de mortalité les plus fréquentes sont les traumatismes crâniens, brûlures et noyades (Bell et al., 2008).

I.2.2. Au Pérou et au Laos

I.2.2.1. Pérou

Des études épidémiologiques ont été réalisées en Amérique Latine depuis 1975 et démontrent que la prévalence de l'épilepsie fluctue entre 6 et 44,3/1000 habitants et celle de l'épilepsie active entre 5,7 et 57/1000 habitants (Nicoletti et al., 2002). Ces prévalences élevées sont dues au fait que la population péruvienne, en particulier, est exposée à de multiples facteurs de risque notamment les pathologies infectieuses telles que la neurocysticercose, l'hydatidose, les herpès virus, la dengue, les encéphalites, etc. Une étude épidémiologique menée en 2008 dans la communauté rurale de Tumbes a montré une

prévalence de l'épilepsie de 17,2/1000 dans cette zone : 39,0% des cas ont pour étiologie la neurocysticercose (Garcia et al., 2016).

La neurocysticercose humaine est une maladie du système nerveux central causée par le parasite *Taenia solium* (figure 2). Cette parasitose est classée par l'OMS comme maladie zoonotique négligée (Kale, 2002). L'absence de structures sanitaires (manque de latrines, défécation à ciel ouvert), la présence de porcs en liberté et la consommation de viande de porc mal cuite contribuent à l'ingestion des œufs embryonnés et proglottis gravides par les humains. En effet, les œufs de *Taenia solium* contaminés sont ingérés avec la terre, l'eau ou les aliments (essentiellement les légumes). Une fois dans le corps humain, la larve kystique (cysticerque) pénètre la muqueuse intestinale et utilise le flux sanguin pour se diffuser et se développer dans un certain nombre de tissus tels que les muscles, les tissus sous-cutanés, les yeux et le cerveau. Ce dernier est un des sites privilégiés du développement larvaire. Quand le parasite meurt, l'inflammation et l'œdème cérébral provoqués par la réponse immunitaire peuvent entraîner une cécité, des convulsions, des céphalées chroniques, des hydrocéphalies mais aussi des symptômes confusionnels voire le décès. La période d'incubation est variable et les personnes infectées peuvent rester asymptomatiques pendant des années. La neurocysticercose est la première cause d'épilepsie acquise évitable dans les PED (Villarán et al., 2009).

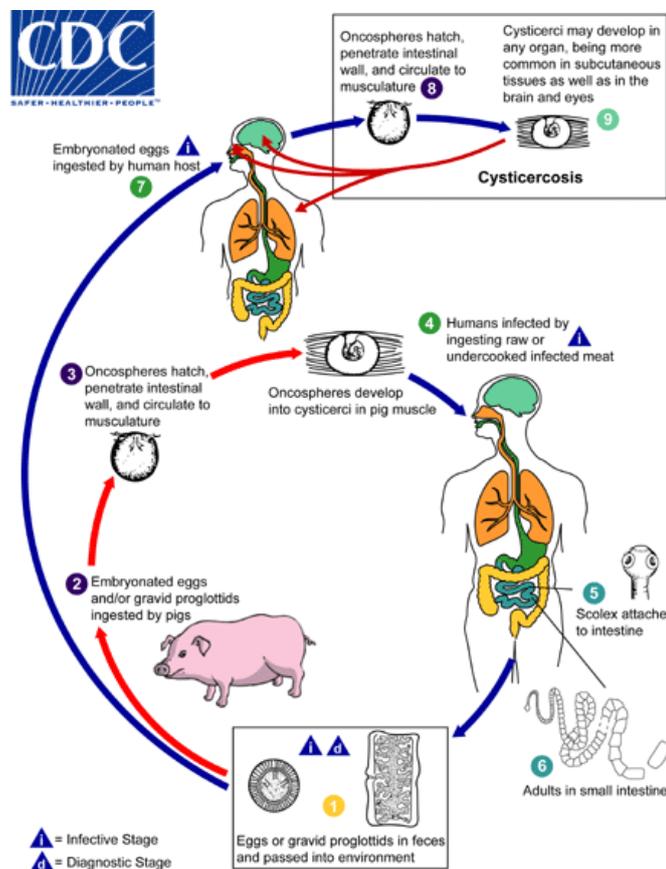


Figure 2 : Cycle parasitaire de *Taenia solium*, (« CDC - Cysticercosis - Biology », 2014)

Cependant, il y a beaucoup de patients péruviens pour lesquels l'étiologie de l'épilepsie reste inconnue. Les traumatismes crâniens et infections cérébrales peuvent causer la maladie à n'importe quel âge. De plus, les complications pré et périnatales ainsi que la malnutrition sont des causes fréquentes de lésions cérébrales. Les fièvres peuvent entraîner des convulsions fébriles du nourrisson. Environ 3% des enfants ayant des convulsions fébriles développent ultérieurement une épilepsie (Preux & Dumas, 2018).

1.2.2.2. Laos

Parmi les causes infectieuses, les méningites bactériennes aiguës augmentent le risque d'épilepsie de 5,4%, principalement en Asie et en Afrique (Edmond et al., 2010). Contrairement au Pérou où la neurocysticercose est fortement associée à l'épilepsie, on ne retrouve pas cette association au Laos, Vietnam ou Cambodge (Dorny et al., 2004). Les traumatismes crâniens (OR=4,7, $p=0,05$), les antécédents familiaux d'épilepsie (OR=12,8, $p=0,03$) ainsi que l'utilisation de fèces humains pour fertiliser les cultures domestiques végétales (OR=4,9, $p=0,04$) sont des facteurs associés à l'épilepsie d'après une étude menée au Laos en 2007 (Tran et al., 2007). Le développement de l'épilepsie après un traumatisme crânien est directement lié à la gravité du traumatisme : un environnement rural et montagneux avec des maisons sur pilotis et un manque de sécurité routière (pas de port du casque sur les deux-roues) expliquent le risque élevé de traumatismes chez les enfants laotiens. Pour ce qui est des antécédents familiaux, la consanguinité, acceptée dans la société lao, pourrait conduire à une augmentation de la prévalence des épilepsies de cause inconnue. L'association entre épilepsie et fertilisation des jardins par des fèces humains suggérerait une contamination par les cysticerques de *Taenia solium*. Or, on trouve un taux de neurocysticercose très faible au Laos, de par une faible consommation de porc souvent liée aux interdits alimentaires de la médecine traditionnelle. Afin d'explorer ce paradoxe, des études s'intéressant à d'autres facteurs tels que des facteurs environnementaux, parasitaires ou génétiques devraient être réalisées.

1.2.3. Déficit thérapeutique

Le déficit de traitement chez les personnes vivant avec l'épilepsie correspond à la proportion de PVE qui ne reçoit pas de médicaments antiépileptiques adaptés. Il est de plus de 75% dans les pays à faibles et moyens revenus, de 76% au Pérou (Moyano et al., 2014a) et de 97% au Laos (Harimanana et al., 2013). Le déficit thérapeutique et ses causes constituent un indicateur d'accès réel aux soins ; son évaluation est alors particulièrement intéressante dans le cadre de la prise en charge des PVE dans les PED. L'accès aux soins est défini par cinq concepts : la disponibilité des traitements, l'accessibilité des services, l'organisation des

ressources sanitaires, la capacité financière et enfin l'acceptabilité sociale et culturelle que nous aborderons successivement (Penchansky & Thomas, 1981).

1.2.3.1. Disponibilité des traitements

La difficulté pour les patients de se fournir en médicaments antiépileptiques a été mise en évidence, notamment au Laos, où l'industrie pharmaceutique ne produit pas régulièrement les principaux antiépileptiques de première génération figurant dans la liste des médicaments essentiels de l'OMS. Les PVE se voient donc dans l'obligation de se rendre en Thaïlande afin de pouvoir se fournir en antiépileptiques (Bounlu et al., 2018). Ce phénomène est d'autant plus important que la frontière entre les deux pays se situe à 20 km de Vientiane, la capitale. De plus, les traitements délivrés ne sont pas toujours en adéquation avec la prescription initiale. Malgré le fait que la plupart des PVE qui n'adhèrent pas aux traitements présentent des crises focales, le phénobarbital est le plus souvent la seule alternative thérapeutique accessible. Dans ce cas, le PVE n'a pas d'autre choix que de prendre un médicament inadapté à sa pathologie et qui ne sera pas efficace. La problématique est que les praticiens des hôpitaux centraux qui prescrivent les AEs ne prennent pas en compte la réalité des soins communautaires.

Au Pérou comme au Laos, la disponibilité des traitements varie beaucoup entre les zones urbaines et rurales. A Lima, le problème de disponibilité des traitements est moindre que dans les autres parties du pays. Cette question a été particulièrement étudiée en Amazonie équatorienne ; le manque d'approvisionnement en AEs était dû au manque de connaissances théoriques et de ressources techniques pour produire des antiépileptiques et à l'arrêt de fabrication du phénobarbital. Au Pérou, une exception existe dans la zone rurale de Tumbes, où un centre de santé, le Centro de Salud Global (CSG) a été mis en place pour étudier les problématiques de neurocysticercose et épilepsie. Les médicaments AEs sont distribués à titre gratuit dans ce contexte.

1.2.3.2. Accessibilité des services de soins

Le défaut d'accessibilité est défini comme étant l'incapacité pour un patient d'accéder à un service de santé. Il est lié à la disposition territoriale des infrastructures de santé : une distance spatiale importante entre le domicile du patient et le centre de santé peut être une barrière d'accès aux soins. La formation des personnels de santé à la dispensation des soins relevant de l'épilepsie dans la communauté est également un véritable enjeu : si nous prenons l'exemple du Laos et du Pérou, les personnels de santé au niveau des villages ne sont pas qualifiés pour bien prendre en charge l'épilepsie. Au Laos, un dispositif incluant des volontaires villageois formés au suivi de l'épilepsie a permis d'améliorer l'accès des PVE aux soins (Chivorakoun et al., 2016). Dans la capitale du Pérou, 36 neurologues sont en exercice

dans les différents hôpitaux, alors que dans la « selva », la forêt amazonienne, il n'y en a aucun. Les PVE se voient donc dans l'obligation de se rendre dans une grande ville pour un diagnostic d'épilepsie et les personnels des centres de santé sur place renouvellent le traitement de manière systématique. L'adaptation du traitement (changement de posologie, de molécule, etc.) nécessite une consultation chez le spécialiste en ville.

1.2.3.3. Organisation des ressources sanitaires

Les procédures d'approvisionnement en médicaments, de coordination et de contrôle des ressources sanitaires ainsi que la disponibilité des traitements relèvent de l'organisation des soins. L'organisation des soins est déterminée par les politiques de santé publique qui font des recommandations et pilotent les prestations de santé, les prestations sociales, diffusent les campagnes d'information, d'éducation et communication au grand public et aux professionnels de santé.

1.2.3.4. Capacité financière

Les consultations pour le diagnostic, le suivi et les examens complémentaires ainsi que l'achat des traitements, antiépileptiques ou traditionnels, représentent un coût important pour les patients et leurs familles. Des études s'accordent à dire que les coûts sont très élevés pour les PVE, principalement en ce qui concerne l'achat des médicaments (Krishnan et al., 2004; Nsengiyumva et al., 2004). Une étude menée au Bénin et en Equateur a montré que le prix du traitement mensuel représentait respectivement en moyenne 6,2 et 6,7 salaires journaliers en zone urbaine. Pour 89% des PVE à Cotonou, la capitale du Bénin, et pour 40% des PVE à Quito en Equateur, le prix des AEs était inabordable. En zone rurale au Bénin, la situation était encore plus préoccupante puisque près de 40% de la population n'avait pas d'emploi salarié et donc pas de revenus fixes. Dans ce pays, comme c'est le cas dans la plupart des pays en développement, le prix des médicaments était considéré comme un véritable obstacle pour les PVE (Jost et al., 2016).

1.2.3.5. Acceptabilité sociale et culturelle

La composante sociale du « manque d'accès aux soins » est synonyme de manque d'adhésion et d'observance au traitement. L'adhésion thérapeutique est définie comme étant la volonté et l'approbation de l'individu à prendre en charge sa maladie. Le suivi régulier, l'examen médical pour le renouvellement du traitement et la prescription d'un antiépileptique dans les infrastructures de santé (ou à domicile) font partie des critères d'adhésion thérapeutique. Il existe un certain nombre de facteurs qui freinent l'adhésion aux soins des PVE. En effet, certains événements de la vie, des facteurs de personnalité (anxiété et dépression souvent considérées comme des comorbidités de l'épilepsie (Adewuya & Ola,

2005; Akinsulore & Adewuya, 2010; Munyoki et al., 2010)), une balance bénéfico-risque défavorable de certains antiépileptiques ou une reconnaissance sociale réduite peuvent constituer des freins à l'adhésion thérapeutique. La dépression retrouvée chez les PVE de manière plus fréquente qu'en population générale, surtout dans les épilepsies partielles pharmacorésistantes, conduit à un taux cinq fois plus élevé de suicides (Christensen et al. 2007).

Le soutien social et une bonne relation médecin-patient sont donc essentiels à l'adhésion et l'observance au traitement. L'observance est la pratique comportementale qui va de la simple prise du traitement antiépileptique jusqu'aux conseils hygiéno-diététiques des PVE : avoir une alimentation saine, respecter ses heures de sommeil, faire de l'exercice physique, limiter le temps passé devant les écrans... (« La Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte | Société Française de Neurologie », 2014). Un patient peut être observant jusqu'à ce qu'une situation ou un événement vienne contrarier son comportement d'observance : un échec thérapeutique, a fortiori si le patient a déjà eu plusieurs traitements successifs, conduira le plus souvent à une diminution de l'observance au traitement.

De plus, la présence d'autres solutions thérapeutiques telles que l'utilisation de la médecine traditionnelle, solution complémentaire ou parfois même véritable alternative à la prise d'antiépileptiques, n'est pas négligeable. En effet, les croyances mystiques liées à l'épilepsie sont telles que dans certaines cultures, la prise de médicaments AEs était déconseillée (Carter et al., 2012; Njamnshi et al., 2010). En Amazonie, 40% des patients utilisaient la médecine traditionnelle, principalement à base de « limpias » ou purifications.

I.3. Prise en charge globale de l'épilepsie

I.3.1. Diagnostic

La classification simple des épilepsies selon la LICE peut être utilisée facilement dans les PED. En effet grâce à cette définition, le diagnostic d'épilepsie est posé à travers l'histoire clinique des patients et ne nécessite pas forcément d'examen complémentaire, tel qu'un EEG.

Il est parfois compliqué de faire le diagnostic d'épilepsie car cela passe dans un premier temps par l'identification des potentiels PVE, dans des zones où il y a peu d'infrastructures et où les croyances culturelles et le stigma sont omniprésents. Le diagnostic repose sur une description clinique, qui n'est pas forcément à disposition des cliniciens si aucun témoin n'est présent pendant la crise. Il est notamment difficile de détecter les crises focales, moins évocatrices cliniquement que les crises tonico-cloniques. En effet, les convulsions mineures

peuvent être difficiles à identifier et confondues avec des symptômes neurosensoriels, psychiatriques ou des attaques de panique (Preux & Dumas, 2018). De même, les crises non convulsives telles que les absences ne sont le plus souvent pas diagnostiquées car les outils de diagnostic (EEG, neuroimagerie) ne sont pas ou peu accessibles. L'épilepsie est souvent suspectée mais confirmée tardivement, lorsque le patient a déjà présenté de nombreuses crises. Les diagnostics sont plus facilement réalisés à l'hôpital ou en clinique, où l'on retrouve les cas les plus sévères d'épilepsie. En communauté, il est souvent plus facile de faire appel à des « informateurs clés », par exemple des villageois volontaires qui ont été formés à la pathologie et qui savent détecter les crises afin de pouvoir diagnostiquer le plus grand nombre.

I.3.2. Identification de la cause

L'arrivée de techniques de neuroimagerie comme le CT-scan et l'IRM dans certains hôpitaux des zones tropicales a permis d'améliorer l'identification de différentes causes d'épilepsie. Cependant, ces techniques ne sont pas disponibles de manière ubiquitaire et le faible nombre de dossiers médicaux à jour et avec des informations de qualité ne permettent pas de déterminer une étiologie claire de l'épilepsie. La méthode utilisée en épidémiologie pour identifier les étiologies probables sont les études cas-témoins. On retrouve que dans les PED, les principaux facteurs de risque sont une histoire familiale de crises d'épilepsie, des antécédents de convulsions fébriles ou des convulsions symptomatiques aiguës, des traumatismes périnataux ou crâniens, des AVC, des tumeurs cérébrales et des infections du système nerveux central (Ba-Diop et al., 2014; Sander et al., 1990).

I.3.3. Traitements à disposition

I.3.3.1. Traitements conventionnels de l'épilepsie

Le premier traitement pharmacologique dit « conventionnel », par opposition au traitement « traditionnel », a été utilisé en 1857 ; il s'agissait du bromure de potassium (Brodie, 2010). C'est un médecin anglais, Charles Locock, qui administre pour la première fois ce traitement à 15 patients. Ce sera le seul traitement disponible jusqu'en 1912, date à laquelle le phénobarbital est découvert par Hauptmann. Viendra ensuite la phénytoïne en 1938. La primidone, l'éthosuximide, la carbamazépine et l'acide valproïque, qui peuvent tous être considérés comme des antiépileptiques (AEs) de première génération, ont fait leur apparition peu de temps après. Le criblage de molécules entre 1990 et 2000 a permis d'identifier les antiépileptiques de seconde génération que sont le vigabatrin, clonazépam, oxcarbazépine, lamotrigine, felbamate, gabapentine, topiramate et tiagabine. A partir des années 2000, les troisièmes générations ont fait leur apparition avec le zonisamide, stiripentol, levetiracetam,

prégabaline, rufinamide, lacosamide, eslicarbazépine, rétigabine, pérampanel. Compte-tenu du sujet de notre thèse, nous nous restreindrons à présenter succinctement les indications des molécules et leurs mécanismes d'action. Seuls les effets indésirables graves ou les plus fréquents (fréquence supérieure à 10%) seront décrits.

- Classes pharmacologiques

Nous avons regroupé les antiépileptiques en 3 classes, en fonction du mécanisme d'action : les potentialisateurs du GABA, les inhibiteurs calciques, sodiques et les autres AEs.

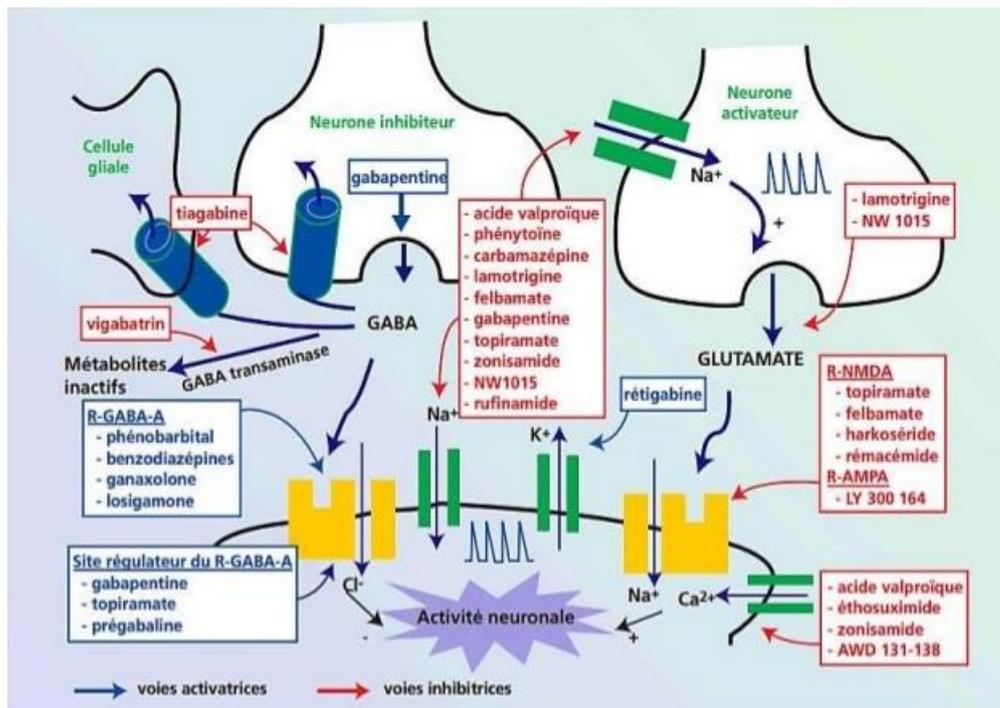


Figure 3 : Schéma récapitulatif des cibles d'action moléculaires des différents anti-épileptiques sur la voie inhibitrice GABAergique et la voie activatrice glutamatergique, (Jaoued et al., 2016)

Potentialisateurs du GABA

L'acide γ -aminobutyrique ou GABA est un acide aminé simple et le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC à l'âge adulte. Le GABA est synthétisé à partir de l'acide glutamique sous l'action de la glutamate décarboxylase associée à son cofacteur, le phosphate de pyridoxal (vitamine B6). Le GABA est catabolisé par une autre enzyme, la GABA transaminase. Il se fixe essentiellement sur deux types de récepteurs ; le GABA-A à canaux ioniques qui est sensible à la picrotoxine et à la bicuculline (substances utilisées comme pro-convulsivantes dans les modèles *in vivo* d'épilepsie). La fixation du GABA sur son site de reconnaissance provoque l'ouverture d'un canal chlore. Le passage des ions chlorures induit l'hyperpolarisation du neurone post-synaptique, et l'inhibe en abaissant le

seuil d'activation des canaux sodiques. Le 2^{ème} type de récepteur, GABA-B est un récepteur métabotrope lié aux protéines G qui utilisent des seconds messagers pour moduler la réponse sur les canaux calciques, potassiques, etc. (« Société Chimique de France - Le réseau des chimistes », 2017). Des études ont montré qu'au cours du développement neuronal, le GABA jouait un rôle excitateur et c'est durant le switch de la fonction excitatrice à la fonction inhibitrice du GABA dans le cerveau mature que les anomalies conduiraient à des crises. En effet, le potentiel des ions chlorures doit s'inverser au cours de la maturation : si ce mécanisme n'est pas effectif, le GABA conservera en partie un potentiel excitateur (Ben-Ari, 2002).

Les antiépileptiques agissant sur la transmission GABAergique potentialisent l'action inhibitrice du GABA et contrebalancent les effets excitateurs du glutamate. Ils sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Indications, mécanismes d'action et effets indésirables des potentialisateurs du GABA (Greenfield, 2013; « VIDAL », 2018)

Molécules	Modalités d'utilisation	Indications	Mécanisme d'action	Effets indésirables
Phénobarbital	Monothérapie ou association	<p>Epilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques</p> <p>Epilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire</p>	<p>Action indirecte sur les cellules lésées autour du foyer épileptique par irrigation de la zone ischémisée</p> <p>Action directe prévenant la décharge exagérée des neurones épileptogènes et protégeant les cellules saines environnantes de la propagation de ce foyer</p> <p>Diminution de l'excitabilité de la cellule nerveuse et augmentation du seuil de stimulation du cortex par interaction avec le fonctionnement des canaux membranaires à sodium et une activation du système GABA-ergique central au niveau pré- et postsynaptique</p>	<p>Somnolence, troubles cognitifs, atteintes de la mémoire et troubles psychiatriques</p> <p>Augmentation des enzymes hépatiques (γglutamyltransférase s, transaminases, phosphatases alcalines)</p> <p>Rétraction de l'aponévrose palmaire (maladie de Dupuytren)</p> <p>Dermatite allergique</p>
<i>Suite du tableau en page suivante</i>				

Molécules	Modalités d'utilisation	Indications	Mécanisme d'action	Effets indésirables
Acide valproïque	Monothérapie ou association	<p>Epilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonicocloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut</p> <p>Epilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire</p>	<p>Effet pharmacologique direct en relation avec les concentrations en VPA du plasma et du cerveau : le taux de GABA augmente après administration de VPA</p> <p>Effet indirect en relation avec des métabolites du VPA persistant dans le cerveau ou avec des modifications des neurotransmetteurs, ou avec des effets membranaires directs</p> <p>Diminution de la durée des phases intermédiaires de sommeil avec une augmentation concomitante de sommeil lent</p>	<p>Troubles hématologiques (hémorragies, anémies, thrombopénies)</p> <p>Tremblements et autres troubles extrapyramidaux</p> <p>Sédation, stupeur, troubles de la mémoire, céphalées, nystagmus, sensations vertigineuses et nauséuses</p> <p>Effets psychiatriques (état confusionnel, hallucinations, agressivité, agitation, troubles de l'attention)</p> <p>Malformations congénitales et troubles neuro-développementaux</p>
Gabapentine	Monothérapie ou association	Epilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire	<p>Mécanisme exact inconnu</p> <p>Intéactions avec le système GABA-ergique</p>	<p>Risque infectieux augmenté</p> <p>Troubles visuels, respiratoires</p> <p>Troubles psychiatriques</p>
Benzodiazépines d'action lente*	Monothérapie ou association	<p>Epilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonicocloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut</p> <p>Epilepsies partielles : simples ou complexes, avec ou sans généralisation secondaire</p>	Effets myorelaxants, anxiolytiques, sédatifs, hypnotiques, anticonvulsivants et amnésiants des BZD : action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe "récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA", également appelés BZ1 et BZ2 et modulant l'ouverture du canal chlore	Affections du système nerveux (sédation, somnolence, diminution du niveau de conscience, dépression respiratoire)
<i>Suite du tableau en page suivante</i>				

Molécules	Modalités d'utilisation	Indications	Mécanisme d'action	Effets indésirables
Benzodiazépines d'action rapide*	Monothérapie	Clonazépam : traitement d'urgence de l'état de mal épileptique Midazolam : traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les enfants	Idem	Idem
Vigabatrine	Monothérapie ou association	Epilepsies partielles : résistantes, avec ou sans généralisation secondaire en dernier recours Spasmes infantiles (syndrome de West)	Augmentation de la concentration du GABA : inhibiteur irréversible sélectif de la GABA-transaminase	Anomalies du champ visuel d'intensité légère à sévère Sédation, somnolence, fatigue et troubles de la concentration chez l'adulte Excitation, agitation chez l'enfant
Tiagabine	En association	Epilepsies partielles : avec ou sans crises secondairement généralisées	Inhibiteur puissant et sélectif du captage du GABA, à la fois neuronal et glial	Troubles psychiatriques (labilité émotionnelle, humeur dépressive, nervosité, troubles du cours de la pensée)
Stiripentol	En association au valproate de sodium et au clobazam	Convulsions tonico-cloniques généralisées chez des nourissons atteints d'une épilepsie myoclonique sévère	Inhibition du captage du GABA dans les synaptosomes et/ou inhibition de la GABA-transaminase Potentialisateur de l'effet d'autres antiépileptiques tels que carbamazépine, valproate de sodium, phénytoïne, phénobarbital et de nombreuses benzodiazépines	Neutropénies transitoires Augmentation de la γ GT (notamment en cas d'association à la carbamazépine et au valproate de sodium) Affections psychiatriques

*Les benzodiazépines (BZD) sont indiquées à partir de 1965 pour traiter l'épilepsie, avec le diazépam et le nitrazépam (Gastaut et al., 1965). Le clonazépam a ensuite été le premier à avoir une indication pour l'épilepsie en Europe au milieu des années 70. Les BZD sont depuis, largement utilisées dans la prise en charge de l'épilepsie chez les enfants et adultes car elles ont un effet majeur et immédiat sur presque tous les types de crises (Henriksen, 1998). Néanmoins, les effets secondaires et l'épuisement thérapeutique liés à leur utilisation prolongée expliquent leur place réduite dans le traitement chronique de l'épilepsie. Elles restent cependant des molécules de choix dans le traitement d'urgence des épilepsies grâce à leur rapidité d'action (Greenfield, 2013). Les doses nécessaires pour faire apparaître une activité anticonvulsivante ne sont pas les mêmes pour toutes les BZD et beaucoup d'entre elles ne sont pas utilisables en clinique pour traiter l'épilepsie. Seulement quelques-unes sont couramment utilisées dans cette indication : le clobazam qui est une 1,5-BZD, le clonazépam, le diazépam et le midazolam qui sont, elles, des 1,4-BZD (Thomas, 2004).

Inhibiteurs calciques et sodiques

Le mécanisme d'inhibition des canaux sodiques et calciques est différent en fonction des molécules ; certaines bloquent les canaux calciques et sodiques neuronaux voltage-dépendants (acide valproïque, éthosuximide, lamotrigine, lacosamide, prégabaline), d'autres agissent en inhibant les voies glutamatergiques par une action antagoniste au niveau des canaux des récepteurs NMDA (topiramate, felbamate).

Tableau 2 : Indications, mécanismes d'action et effets indésirables des inhibiteurs calciques et sodiques (« VIDAL », 2018)

Molécules	Modalités d'utilisation	Indications	Mécanisme d'action	Effets indésirables
Phénytoïne	Monothérapie ou association	Crises tonico-cloniques Epilepsies partielles : avec ou sans généralisation secondaire	Diminue l'automatisme sans altérer la vitesse de conduction et raccourcit les périodes réfractaires	Hypertrophies gingivales (20% des cas) Rashs cutanés
Carbamazépine	Monothérapie	Epilepsies généralisées tonico-cloniques Epilepsies partielles	Inhibe l'afflux de calcium dépendant de l'AMP et antagonise les récepteurs de l'adénosine cyclique associés à la libération du neurotransmetteur	Leucopénie bénigne Augmentation de la γ GT due à l'induction enzymatique Troubles nerveux (étourdissements, somnolence, sédation, fatigue, ataxie)
Oxcarbazépine	Monothérapie	Epilepsies partielles : avec ou sans généralisation secondaire	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendant donc stabilisation des membranes neuronales hyperexcitées, inhibition des décharges neuronales répétitives et diminution de la propagation des influx synaptique Augmentation de la conductance du potassium	Hyponatrémie Troubles psychiatriques (confusion, dépression, apathie, agitation, instabilité émotionnelle)
Eslicarbazépine	Monothérapie ou association	Epilepsie partielle : avec ou sans généralisation secondaire	Stabilisation des canaux sodiques voltage-dépendants, empêchant leur retour à un état activé et donc les décharges neuronales répétées	Hyponatrémie Vertiges, somnolence, céphalée et nausée
<i>Suite du tableau en page suivante</i>				

Molécules	Modalités d'utilisation	Indications	Mécanisme d'action	Effets indésirables
Lamotrigine	Monothérapie ou association	Epilepsies partielles Epilepsies généralisées : crises tonico-cloniques et syndrome de Lennox-Gastaut	Blocage voltage-dépendant des canaux sodiques activés : inhibe l'activation répétitive et soutenue des neurones et la libération du glutamate	Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, sécheresse buccale) Troubles psychiatriques
Felbamate	En dernier recours	Syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients non contrôlés	Eleve le seuil épileptogène et prévient la généralisation des crises	Aplasie médullaire Insuffisance hépatique aiguë mortelle dans certains cas
Topiramate	Monothérapie ou association	Epilepsie partielle : avec ou sans généralisation secondaire Epilepsies généralisées : crises tonico-cloniques Syndrome de Lennox-Gastaut	Blocage état-dépendant des canaux sodiques	Troubles pulmonaires (rhinopharyngites, dyspnée, épistaxis, congestion nasale, rhinorrhée et de la toux) Affections psychiatriques Affections du rein et des voies urinaires (néphrolithiase, pollakiurie, dysurie)
Lacosamide	Monothérapie ou association	Epilepsies partielles : avec ou sans généralisation secondaire	Favorise de manière sélective l'inactivation lente des canaux sodiques voltage-dépendant Stabilisation des membranes neuronales hyperexcitables	Affections psychiatriques Prurits et réactions cutanées
Prégabaline	En association	Epilepsies partielles : avec ou sans généralisation secondaire	Liaison à une sous-unité auxiliaire (protéine $\alpha 2-\delta$) des canaux calciques voltage-dépendants	Affections du système nerveux (ataxie, tremblements, dysarthrie, amnésie, troubles de l'attention, paresthésies, hypoesthésie, sédation, troubles de l'équilibre, léthargie)
Ethosuximide	Monothérapie ou association	Absences	Effets directs et indirects : activité des canaux Ca^{2+} , Na^{+} et K^{+} dans les zones thalamique et corticale et influence sur le GABA et le glutamate	Rares et fréquence indéterminée
<i>Suite du tableau en page suivante</i>				

Molécules	Modalités d'utilisation	Indications	Mécanisme d'action	Effets indésirables
Zonisamide	Monothérapie ou association	Epilepsies partielles : avec ou sans généralisation secondaire	Action sur les canaux sodiques et calciques voltage-dépendants, en bloquant les décharges neuronales synchrones et en réduisant la propagation des décharges épileptiques	Affections du système nerveux (bradyphrénie, troubles de l'attention, nystagmus, paresthésies, troubles d'élocution, tremblement) Diminution des bicarbonates Affections psychiatriques (anorexie, agitation, irritabilité, états confusionnels, dépression)
Rufinamide	En association	Syndrome de Lennox-Gastaut	Module de l'activité des canaux sodiques, prolongeant leur état inactif	Troubles infectieux (pneumonie, grippe, rhinopharyngite, infection auriculaire, sinusite, rhinite) Affections du système nerveux central (somnolence, céphalées, vertiges)

Autres

Certains antiépileptiques n'ont pas un mécanisme d'action totalement élucidé et leur action ne passe pas par la potentialisation du GABA et l'inhibition des canaux calciques et sodiques. Ce sont deux antiépileptiques de nouvelle génération ; le lévétiracétam et le pérampanel.

Tableau 3 : Indications, mécanismes d'action et effets indésirables du lévétiracétam et pérampanel (« VIDAL », 2018)

Molécules	Modalités d'utilisation	Indications	Mécanisme d'action	Effets indésirables
Lévétiracétam	Monothérapie ou association	Epilepsies partielles : avec ou sans généralisation secondaire Crises myocloniques Epilepsies généralisées idiopathiques : crises tonico-cloniques primaires	Inhibe partiellement les canaux calciques de type N et réduit la libération du calcium des réserves intraneuronales Inversion de l'effet inhibiteur du zinc et des β -carbolines sur les canaux GABA-ergiques et glycinergiques	Rhinopharyngite Somnolence, céphalée, fatigue et sensation vertigineuse
<i>Suite du tableau en page suivante</i>				

Molécules	Modalités d'utilisation	Indications	Mécanisme d'action	Effets indésirables
Pérampanel	En association	Epilepsies partielles : avec ou sans généralisation secondaire Epilepsies généralisées idiopathiques : crises tonico-cloniques primaires	Antagoniste sélectif, non compétitif des récepteurs ionotropiques au glutamate de type AMPA présents sur les neurones post-synaptiques	Somnolence, sensations vertigineuses Dorsalgies, chutes et troubles de la marche Affections psychiatriques

- Molécules disponibles dans les Pays en développement

La majorité des antiépileptiques existants ne sont pas disponibles sur le marché des médicaments dans les PED. L'OMS a établi la liste des médicaments essentiels, c'est-à-dire ceux qui correspondent aux besoins minimaux en médicaments d'un système de soins de santé de base, et indique les médicaments qui ont la meilleure efficacité, la meilleure innocuité et le meilleur rapport coût/efficacité concernant les maladies prioritaires. Ces maladies, dont l'épilepsie, sont sélectionnées en fonction de leur importance actuelle et future estimée pour la santé publique, ainsi que de l'existence éventuelle d'un traitement sans danger.

Voici la liste des médicaments anticonvulsivants et antiépileptiques essentiels (« OMS | Listes modèles OMS des médicaments essentiels », 2017).

Tableau 4 : Liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels, 20^e liste, révision mars 2017

Anticonvulsivants/Antiépileptiques	
acide valproïque (valproate de sodium)	Comprimé (à écraser): 100 mg. Comprimé (gastro résistant): 200 mg; 500 mg. Forme buvable: 200 mg/5 ml.
Carbamazépine	Comprimé (à croquer): 100 mg; 200 mg. Comprimé (sécable): 100 mg; 200 mg. Forme buvable: 100 mg/5 ml.
Diazépam	Gel ou solution pour voie rectale: 5 mg/ml en tube de 0,5 ml; 2 ml; 4 ml.
lamotrigine*	Comprimé : 25mg ; 50 mg ; 100 mg ; 200 mg. Comprimé (à croquer, dispersible): 2mg ; 5mg ; 25mg ; 50mg ; 100 mg ; 200 mg. <i>*indiqué comme traitement d'appoint pour les crises partielles ou partielles résistantes au traitement des crises généralisées.</i>
Lorazépam	Formulation parentérale: 2 mg/ml en ampoule de 1 ml; 4 mg/ml en ampoule de 1 ml.
Midazolam	Solution pour administration orale : 5 mg/ml ; 10 mg/ml. Ampoule* : 1mg/ml ; 10 mg/ml. <i>*pour l'administration buccale en cas de solution orale non disponible.</i>
<i>Suite du tableau en page suivante</i>	

Anticonvulsivants/Antiépileptiques	
phénobarbital	Comprimé: 15 mg à 100 mg. Forme buvable: 15 mg/5 ml. Solution injectable: 200 mg/ml (phénobarbital sodique).
Phénytoïne	Comprimé (à croquer): 50 mg. Forme buvable: 25 mg à 30 mg/5 ml.* Forme solide pour voie orale: 25 mg; 50 mg; 100 mg (sel de sodium). Solution injectable: 50 mg/ml en flacon de 5 ml (sel de sodium). <i>* La présence de deux dosages (25 mg/5 ml et 30 mg/5 ml) sur le même marché peut entraîner des confusions lors de la prescription et de la dispensation et doit être évitée.</i>
sulfate de magnésium*	Solution injectable: 500 mg/ml en ampoule de 2 ml; 500 mg/ml en ampoule de 10 ml. <i>* Indiqué en cas d'éclampsie ou de pré éclampsie sévère, à l'exclusion des autres troubles convulsifs.</i>
<i>Liste complémentaire</i>	
acide valproïque (valproate de sodium)	Injection : 100 mg/ml en ampoule de 4 ml ; 100 mg/ml en ampoule de 10 ml.
Ethosuximide	Capsule: 250 mg. Forme buvable: 250 mg/5 ml.

Ce sont les antiépileptiques de première génération et les benzodiazépines qui figurent sur la liste des médicaments essentiels. Dans la dernière révision de 2017 (ci-dessus) a été ajoutée la lamotrigine.

La liste des AEs préconisée par l'OMS a été intégralement retenue au Laos (« OMS | Listes modèles OMS des médicaments essentiels », 2017). Au Pérou, il existe un formulaire national de médicaments essentiels qui compte 6 antiépileptiques présents sur la liste et le lorazépam a été remplacé par une autre benzodiazépine injectable, le clonazépam.

1.3.3.2. Traitements traditionnels de l'épilepsie

- Au Pérou

La médecine traditionnelle péruvienne est inspirée par l'un des plus anciens modèles cosmologiques et l'un des plus grands systèmes imaginés par l'esprit humain, pour donner un sens aux événements et pour agir sur eux (Perrin, 2002). Elle est basée sur des théories du monde qui englobent des conceptions sur la maladie et la santé, des explications sur l'origine des maladies ou du mal-être et des principes thérapeutiques. Ce type de sociétés est présent sur tous les continents et ce depuis la préhistoire ; on retrouve des peintures rupestres d'animaux-esprits ou des représentations de rituels en Sibérie, Afrique du Sud ou Amérique (Clottes & Lewis-Williams, 1996). Malgré leur diversité, ces sociétés partagent toujours une manière commune de voir le monde ; au monde « réel » perçu par chaque homme se superpose un monde d'esprits comme les esprits de la nature, des ancêtres, des

dieux, etc. L'être humain, par ses actes, peut perturber l'harmonie entre les esprits et causer un déséquilibre : apparaissent alors les maladies, désordres sociaux, climatiques. L'individu est perçu comme un ensemble d'éléments fragiles et dissociables, et appartient tant au monde visible (corps physique) qu'au monde invisible (âme, esprit). Les maladies sont considérées comme le résultat de l'action de certains esprits ou actes de sorcellerie commis par une personne voulant nuire à une autre.

C'est là qu'intervient la personne du « curandero » (de « curar », guérir) ou « curioso » (curieux). Il a un rôle d'intermédiaire, seul individu capable de communiquer entre les deux mondes. Il est aidé en cela par ses esprits auxiliaires et par des plantes médiatrices qui l'aident à identifier la cause spirituelle de la maladie et à trouver les traitements adéquats. C'est l'identification de l'agent responsable qui orientera le traitement et non les symptômes qu'exprime le malade. Le curandero est donc un personnage central d'un vaste système de soins qui vise à guérir l'individu dans son ensemble ; physiquement, socialement et spirituellement.

La médecine traditionnelle péruvienne est de tradition orale ; l'apprentissage se fait par la pratique et l'expérience directe. Le curandero consomme des plantes aux effets psycho-actifs (hallucinogènes) qui l'aideront à communiquer avec le monde invisible ; ce sont pour le curandero des plantes « maîtresses » habitées par un esprit, initiatrices et guides de son voyage intérieur. Dans certains cas, le patient consommera lui-même ces plantes dans le but de revivre des moments du passé et ainsi de percevoir les causes de ses problèmes de santé. Des rites de purifications, « la limpia » au Pérou, et des diètes particulières sont associés à la prise de ces plantes. Cela permet au corps et à l'esprit de mieux les recevoir et de favoriser ainsi leur action. Les plantes les plus connues pour les rituels de guérison sont l'Ayahuasca (mélange de plusieurs plantes dont *Psychotria viridis* et *Banisteriopsis caapi*), le cactus de San Pedro (*Echinopsis pachanoi*) et le peyolt (*Lophophora williamsii*) en Amérique du Sud. Dans notre zone d'étude au Pérou, une décoction de cactus de San Pedro préparée la veille était bue par le curandero et le patient durant la séance de soin.

- Au Laos, l'héritage de l'Ayurveda

A la différence du système traditionnel du Pérou qui est principalement de tradition orale, les connaissances du système médical Lao Theung sont issues de textes qui répertorient les usages des plantes. En effet, dans quelques civilisations asiatiques, la santé est décrite comme étant un état d'équilibre entre les éléments qui constituent un individu. La maladie serait donc la résultante d'un dérèglement interne. Le principe général des traitements consiste alors à donner des substances permettant de retrouver cet équilibre perdu.

Les vagues migratoires successives expliquent en partie la diversité des médecines présentes au Laos. La médecine traditionnelle a toujours été très utilisée et a recours à des procédés différents, selon les conceptions des différentes ethnies (Bochaton, 2015).

Parmi les types de soins traditionnels, on distingue deux types : ceux utilisant des remèdes (végétaux, animaux, minéraux) et la ceux qui se basent sur des rituels. Les rituels correspondent à un ensemble d'actes, de paroles et d'objets, codifiés de façon stricte, fondé sur la croyance en l'efficacité d'entités non humaines et approprié à des situations spécifiques de l'existence (« Dictionnaire de français Larousse », s. d.). La distinction entre les deux catégories de soins n'est pas si nette puisque le plus souvent, au cours d'une séance, les pratiques sont combinées (Pottier, 2007). La médecine à base de plantes dépend du milieu naturel, notamment des sites d'implantation des populations (plaines, plateaux, versants ou sommets des montagnes). En effet, les espèces retrouvées ainsi que leur utilisation sont propres à chaque environnement.

Dans les plaines (entre autres, notre zone d'étude de Vientiane), la médecine traditionnelle à base de plantes a été influencée par les connaissances des moines bouddhistes. Elle repose sur des textes anciens empruntés à la médecine indienne, dont l'Ayurvêda ou « science de la longue vie ». A la base du système médical ayurvédique, les cinq éléments que sont l'espace, l'eau, la terre, le feu et l'air sont décrits (Fleurentin et al., 2011). Cette médecine explique les états de santé par des facteurs externes et environnementaux comme l'alimentation ou les conditions climatiques. De ce fait, une grande place est dévolue à l'hygiène et à l'alimentation. Le diagnostic repose sur un interrogatoire et un examen attentif des patients en huit points, notamment la prise de pouls qui est l'élément diagnostique clé. Le traitement est personnalisé pour chaque patient avec l'utilisation d'une pharmacopée indienne comptant 258 monographies de plantes médicinales (Fleurentin et al., 2011).

En effet, la médecine bouddhiste n'a pas gagné l'intégralité de l'espace laotien : la géographie du pays (avec les reliefs montagneux du Nord du pays, les plateaux lointains du Sud) et l'essoufflement de la conversion à la religion bouddhiste ont contribué à l'apparition d'une médecine traditionnelle magico-religieuse (notamment dans notre zone d'étude de Champassak). Dans cette médecine, l'altération de la santé est associée à la perte d'une ou plusieurs âmes. Pour guérir, les médecins traditionnels réalisent des rituels de « rappel de l'âme » différents pour chaque ethnie. Le culte des esprits qui veillent sur les habitants et les protègent des maladies et épidémies est aujourd'hui associé aux rites bouddhistes (Bochaton, 2015).

Pour ce qui est de la pratique de soins qui repose sur la phytothérapie, l'utilisation d'un grand nombre de plantes démontre une volonté d'utilisation de ressources végétales. La

pharmacopée lao utilise toutes les catégories de végétaux, y compris les herbacées sauvages (en lao le terme 'nha' désigne des végétaux non cultivés et dépourvus d'utilité à l'exception de l'usage médicinal).

Les propriétés thérapeutiques, comme les autres caractéristiques utiles des plantes, ont dû d'abord être connues empiriquement et expérimentées.

Les remèdes ('ya') et les formules magiques ('môn') ont des usages quasiment identiques. Les remèdes peuvent être employés, tout comme les formules, à des fins magiques, pour exorciser les esprits et expulser les éléments maléfiques et pour soigner les maladies réputées « naturelles » (non causées par les esprits ou les sorciers).

Dans les conceptions magico-religieuses lao, le remède joue, comme la formule magique, un rôle opposé à celui de l'offrande. Vis-à-vis des esprits, qui sont *a priori* dangereux pour les humains, il existe, en effet, deux attitudes possibles ; ou bien concilier avec eux en leur présentant une offrande alimentaire : c'est la solution qu'on adopte lorsqu'on ne détient aucun pouvoir ou lorsque les esprits sont particulièrement puissants ou bien, au contraire, expulser les esprits, voire les tuer si on en a le pouvoir. Les remèdes magiques sont appelés « remèdes pour tuer les esprits » : on suppose que, sans mettre en danger la vie du malade, le remède est capable de tuer l'esprit maléfique qui s'est emparé de son corps.

Par ailleurs, il existe un objet intermédiaire entre le remède et la formule magique, c'est l'amulette. Les amulettes, qui ont exactement les mêmes propriétés thérapeutiques ou magiques que les remèdes et les formules, peuvent être constituées :

- de formules inscrites sur un morceau d'étoffe ou une plaque de métal ;
- de petites statuettes ;
- de pierres magiques ;
- de certaines plantes appelées 'van' (il s'agit de plusieurs espèces botaniques de la famille des Zingibéracées, notamment des genres *Curcuma* et *Kaempferia*).

Comme pour les formules, le pouvoir des amulettes est attribué soit à l'intervention d'un esprit (dont elles sont la « demeure »), soit à des propriétés intrinsèques (pouvoir des mots, formes et couleurs, circonstances extraordinaires de leur découverte, etc.).

On classe les plantes d'après la couleur des fleurs, des feuilles ou de la tige, en plantes « rouges, noires, blanches et jaunes » (couleurs utilisées pour classer les maladies).

On peut aussi distinguer les plantes « mâles » (c'est-à-dire « sèches », non accompagnées de suée) des plantes « femelles » (c'est-à-dire « humides », accompagnées de suée). Dans l'esprit des médecins traditionnels lao, les analogies retrouvées entre les plantes et les maladies traitées font appel à la raison, dans la mesure où l'on affaire à des phénomènes naturels et qui n'impliquent pas l'intervention de forces surnaturelles (Levi-Strauss, 1962). Il

semble donc que la médecine lao soit un syncrétisme entre l'empirisme et les connaissances traditionnelles (Pottier, 1971).

- En France

En France, pour trouver un sens à des phénomènes terrestres et cosmiques, nos ancêtres avaient également élaboré un système de traditions dont une grande partie remonte à l'Antiquité.

L'épilepsie était soignée avec des végétaux, animaux ou des rituels, et ce jusqu'au XIX^{ème} siècle. Le tableau ci-dessous fait la synthèse des différentes croyances populaires autour de l'épilepsie en France.

Tableau 5 : Croyances populaires au sujet de l'épilepsie en France

<i>Végétaux</i>				
Nom vernaculaire	Nom scientifique	Lieu	Rituel associé	Source
« Gui marin »	Espèce de goémon (algue)	Côtes d'Armor	Cueillette sur le dos de certains crabes le jour de Pâques à 3h du matin par un homme « intègre et à la conscience tranquille » pour soigner les épileptiques	Carlo J-M Coutumes de la Haute-Bretagne : canton de Moncontour, RTP, 1898
Armoise, « mère des herbes », « herbe de la St Jean »	<i>Artemisia vulgaris</i>	Champagne-Ardenne	Les femmes portent une couronne d'armoise le soir de la St Jean pour se préserver de l'épilepsie ou une ceinture d'herbes autour de la taille	Rutebeuf, Le dit de l'herberie
<i>Suite du tableau en page suivante</i>				
<i>Végétaux</i>				
Nom vernaculaire	Nom scientifique	Lieu	Rituel associé	Source
Eglantier, « rosier du diable »	<i>Rosa canina</i>	Drôme	Si une jeune fille touche au fruit de l'églantier, elle tombera du « haut mal » (l'épilepsie)	Nore A Coutumes, mythes et traditions des provinces de France, Pérusse frères, Paris, 1846
Gui du chêne	<i>Viscum album</i>	Haute-Bretagne	Au XVIIème, on retrouve l'usage de bracelets ou de colliers de gui pour	Pérot F, Prières, invocations, formules sacrées,

		Allier	se préserver de l'épilepsie. Un autre usage consiste à faire une potion de gui pris sur un chêne le jour de la St Jean et bouilli avec du levain et de la farine de seigle, le tout en récitant un <i>Pater</i>	incantations en Bourbonnais, 1903
Noisette	<i>Corylus avellana</i>	Limousin	Après avoir vidé la noisette de son amande par un petit trou pratiqué dans la coque, sans la casser, on y glisse du mercure. Une fois le trou rebouché avec de la cire, on fait porter le tout au cou de la personne à traiter	Chassain F, Folklore préhistorique du département de la Corrèze, RFF, 1931
Pivoine	<i>Paeonia officinalis</i>	Loiret	La racine d'une pivoine mâle juste sortie de terre, portée au cou, soigne l'épilepsie et les convulsions. Les graines et racines cueillies au défaut de la lune peuvent être placées autour du cou ou du poignet. On fait porter aux enfants des colliers de graines de pivoine pour les préserver des convulsions.	Wier J, Cinq livres de l'imposture et tromperie des diables, des enchantements et sorcelleries, J. Du Puy, Paris, 1569
Suite du tableau en page suivante				

<i>Animaux</i>				
Nom vernaculaire	Nom scientifique	Lieu	Rituel associé	Source
Ane	<i>Equus asinus</i>	Vosges	Porter au doigt une bague réalisée dans un morceau de corne blanche issue du pied d'un âne pour combattre l'épilepsie	Cordier J Contribution au folklore des Vosges : usages et rites funéraires, RFF, 1939
Anguille	<i>Anguilla anguilla</i>	Vendée	Il ne faut pas donner à manger de l'anguille à une jeune fille sans quoi elle « tombe » du mal de Saint-Loup (épilepsie et ses convulsions).	Evangile des quenouilles, P. Jannet, Paris, 1855
Bœuf rouge	<i>Bos taurus</i> (Salers)	Deux-Sèvres	L'haleine de bœuf rouge fait passer les convulsions des enfants dont on met la tête sous le museau de l'animal	Van Der Cruyssen Pélerins et pèlerinages : deux sèvres, RTP, 1900
Canard	<i>Cairina moschata</i>	Morvan	On guérit un malade atteint d'épilepsie en courant en cercle plusieurs fois avec un canard blanc fraîchement tué sous le bras gauche	Bogros E A travers le Morvan : mœurs, types, scènes et paysages, Dudragne-Bordet et Buteau, Château-Chinon, 1873
Cochon	<i>Sus scrofa domesticus</i>	Ardèche	L'enjambement du cochon rend épileptique la personne qui s'y risque	Raymond P, Légendes et superstitions préhistoriques en Languedoc, RTP, 1906
Geai	<i>Garrulus glandarius</i>	Maine-et-Loire Dauphiné	Le geai est connu comme étant un oiseau « épileptique » par punition car il a révélé la présence de Jésus. Il ne faut pas manger sa tête car cela peut donner « le mal caduc », ancienne appellation de l'épilepsie	Rolland E, Flore populaire ou Histoire naturelle des plantes dans leurs rapports avec la linguistique et le folklore
<i>Suite du tableau en page suivante</i>				

<i>Animaux</i>				
Nom vernaculaire	Nom scientifique	Lieu	Rituel associé	Source
Hirondelle	<i>Delichon urbicum</i>	NR	Une pierre prise dans le nid d'une hirondelle soulage l'épileptique sur lequel on l'applique. Portée en amulette, elle le guérit définitivement	Pline, Histoire naturelle, trad. Emile Littré, J.J. Dubochet, Le Chevalier et cie, Paris, 1848-1850 (livre 28, 37 volumes)
Loup	<i>Canis lupus</i>	Yonne	Saint Loup guérit de la peur, des convulsions et on mène les enfants qui ont des convulsions aux chapelles dédiées à ce saint. L'épilepsie fait partie des maladies qui peuvent être soignées à base de loup. La ceinture de cuir de loup et la tête de l'animal sont utilisées après cuisson dans l'eau. Le bouillon doit être bu 9 jours d'affilée	Lambert E, Pèlerins et pèlerinages : dans le Morvan, RTP, 1902
Ours	<i>Ursus arctos</i>	Pyrénées	Un enfant épileptique qui peut chevaucher un ours neuf pas durant sera affranchi de la maladie	Camelat M, Prières populaires et formules magiques : recueillis dans les vallées d'Azun, de Barèges, de Bagnères (Hautes-Pyrénées) et de Barétous (Basses Pyrénées), Mélusine, 1898-1899
<i>Suite du tableau en page suivante</i>				

<i>Animaux</i>				
Nom vernaculaire	Nom scientifique	Lieu	Rituel associé	Source
Taupe	<i>Talpa europaea</i>	Deux-Sèvres Eure-et-Loir Marne Maine-et-Loire	Les pattes et mains de taupe sont utilisées pour soigner les convulsions des enfants. On en place deux en croix sur le bonnet du malade ou on les suspend à son cou après les avoir coupées sur l'animal vivant. Elles doivent provenir d'un mâle dans le Maine-et-Loire	Desaivre L, Médecine superstitieuse : quelques formules de médication empirique dans les Deux-Sèvres, RTP, 1908 Coutil L, Inventaire des menhirs et dolmens de France : Eure, Bulletin de la Société normande d'études préhistoriques, Lib. Eug. Izambert, Louviers, 1897 Lemarteleur E, Le folklore préhistorique dans le sud du département de la Marne, RFF, 1933 Queruau-Lamerie, Les croyances superstitieuses dans le département du Maine-et-Loire, RTP, 1906
Vipère	<i>Vipera aspis</i>	Calvados	Afin de préserver les enfants des convulsions, on leur place une tête de vipère sur la poitrine	Fleury JFB, Littérature orale de la Basse-Normandie, Maisonneuve&Cie, Paris, 1883
<i>Suite du tableau en page suivante</i>				

<i>Rituels divers</i>			
Objet du rituel	Lieu	Description du rituel	Source
Crachat	Antiquité romaine	Nous crachons pour nous préserver de l'épilepsie, c'est-à-dire que nous repoussons la contagion... il est d'usage dans tous les remèdes de cracher trois fois en conjurant le mal et d'aider ainsi les effets des médicaments	Pline, Histoire naturelle, trad. Emile Littré, J.J. Dubochet, Le Chevalier et cie, Paris, 1848-1850 (livre 28, 37 volumes)
Amulette	Paris	Au début du XIXème siècle, pour préserver l'enfant des convulsions, on vend des hochets qui portent une petite plaque magique sur laquelle sont gravés des signes cabalistiques	Dauzat A Miettes de folklore parisien, RTP, 1912
Epiphanie	Tarn Vosges	Les Rois mages sont convoqués pour la guérison de l'épilepsie. Dans le Tarn, il faut porter une médaille gravée de leurs 3 noms. Dans les Vosges, les guérisseurs sollicitent leur assistance en soufflant dans l'oreille droite de l'épileptique : ils enfonce ensuite profondément dans le sol 3 clous de fer de la longueur de son petit doigt, à l'endroit où le patient a chuté la première fois	Jalby R Le folklore du Languedoc : Ariège, Aude, Lauragais, Tarn, Maisonneuve et Larose, Paris, 1971 Thiriat X Croyances, superstitions, préjugés, usages et coutumes dans le département des Vosges, Mélusine, 1878
Lessive	Centre de la France	A la Saint-Jean, si on lave le linge des enfants, ils risquent de devenir épileptiques ou de tomber dans le feu	Laisnel de la Salle A, Croyances et légendes du centre de la France, 1875
Clou	Antiquité romaine	Enfoncer un clou de fer, dans l'endroit où a porté d'abord la tête d'un épileptique qui tombe, délivre de cette maladie	Pline, Histoire naturelle, trad. Emile Littré, J.J. Dubochet, Le Chevalier et cie, Paris, 1848-1850 (livre 28, 37 volumes)
Orage	Puy-de-Dôme Nivernais	Saint Jean fut foudroyé par le tonnerre et devint épileptique pour le restant de ses jours	Pommerol Dr, Croyances et superstitions du Puy-de-Dôme, RTP, 1904
<i>Suite du tableau en page suivante</i>			

<i>Rituels divers</i>			
Objet du rituel	Lieu	Description du rituel	Source
Ossements humains	Antiquité romaine Vosges	<p>Artémon a fait mettre, dans le crâne d'un homme tué et non brûlé, de l'eau puisée à une fontaine la nuit, pour soigner l'épilepsie</p> <p>Boire la nuit l'eau de fontaine dans la tête d'un homme mort et brûlé délivre du « mal caduc » (l'épilepsie)</p> <p>Les sorciers, pour guérir du mal caduc, veulent que l'on use de la poudre provenant du crâne d'un larron qui aura été pendu</p> <p>Réduire en poudre des ossements humains (masculins pour les hommes, féminins pour les femmes) et en mettre une pincée dans du vin blanc que l'on fait boire à un épileptique pour le guérir. Exemple de guérison d'une jeune fille en lui faisant prendre pendant 40 jours à jeun de ces cendres dans une décoction de pivoine ou de bonne cannelle</p>	<p>Pline, Histoire naturelle, trad. Emile Littré, J.J. Dubochet, Le Chevalier et cie, Paris, 1848-1850 (livre 28, 37 volumes)</p> <p>Thiers JB, Traité des superstitions selon l'écriture sainte, les décrets des conciles et les sentiments des saints Pères et des théologiens, A. Dezallier, Paris, 1679</p> <p>Boguet H, Discours exécration des sorciers, Denis Binet, Paris, 1603 (1^{ère} ed : 1602)</p> <p>Sauvé LF, Remèdes populaires et superstitieux des montagnards vosgiens, Mélusine, 1886-1887</p>
Outils préhistoriques	Quimper	Ceux qui possèdent des haches polies cachées peuvent guérir l'épilepsie	Hervé G, Outils préhistoriques, RTP, 1906
Prière	Landes	On va prier à la fontaine de Rion-des-Landes pour guérir l'épilepsie le jour de la Saint-Jean	De la Porterie J, Croyances des paysans landais, RTP, 1890
Vêtements	Maine-et-Loire	On guérit les enfants atteints de convulsions en leur faisant revêtir la chemise que vient de porter leur père	Bonnemère L, Les superstitions du canton de Gennes en Maine-et-Loire, RTP, 1890

Que ce soit au Pérou, au Laos ou en France, il est intéressant de souligner que l'épilepsie est l'objet de rituels divers incluant des végétaux, minéraux, animaux. L'utilisation du porc est à souligner car nous la retrouverons plus loin.

I.4. Contexte socio-culturel de l'épilepsie

I.4.1. Aspects historiques

Le code d'Hammurabi, texte le plus ancien faisant référence à l'épilepsie (du grec *epilêpsis* « prendre par surprise, attaque »), date de l'apparition de l'écriture sur les tablettes d'argile en Mésopotamie (2080 ans avant JC). Il interdisait à toute personne épileptique de se marier, de témoigner en justice et d'être vendue comme esclave. Plus tard, Hippocrate écrivit le premier livre sur l'épilepsie : « De la maladie sacrée » (400 ans avant JC). Il réfute l'idée que l'épilepsie est le résultat d'une prophétie et démontre que c'est un désordre cérébral. La vision religieuse donnée par la Bible a eu d'énormes répercussions tout au long de l'histoire et a été reprise par de nombreuses religions. Elle définissait l'épilepsie comme étant d'origine divine, causée par des esprits malins et des patients possédés. Aujourd'hui encore cette notion est retrouvée dans beaucoup de pays (Ratsimbazafy et al., 2012). Au Moyen Age, les idées magiques et religieuses prédominaient. Il a fallu attendre la période de la Renaissance pour que l'idée que l'épilepsie est une maladie de nature organique se développe.

Parallèlement, en Amérique du Sud, l'empire inca fut la plus grande civilisation pré-colombienne caractérisée par une réussite culturelle et une médecine largement développée (Barnes, 1993). Malgré cela, peu de documents sur les connaissances des maladies neurologiques par les incas ont été retrouvés. Aux XV^{ème} et XVI^{ème} siècles, un chroniqueur du nouveau monde rapportait que les civilisations incas considéraient l'épilepsie comme étant une « maladie du cœur ». L'épilepsie, connue comme étant de cause cardiaque, était appelée *Sonko-Nanay* en langue quechua (Elferink, 1999). Pour les incas, *Sonko-Nanay* signifiait « la mort de l'esprit » et le premier cas d'épilepsie fut décrit comme suit : « une femme très belle, paisible et modeste... Après son mariage, elle fut atteinte d'épilepsie, trois fois par jour. Elle pleurait et criait, était agressive et s'arrachait les cheveux. Elle devint très laide » (Poma d'Ayala, 1615). Les indiens natifs du Pérou distinguaient les différents types de crises épileptiques ; le grand mal était défini comme « Songo-Piti » et « Songo-Chiriray », traduits respectivement comme « battement de cœur » et « devenir froid ». Les symptômes du petit mal étaient « la vision qui s'obscurcit » (« Nahuin-Ampin ») et un « arrêt du comportement » (« Upayacurin »). Enfin, le « Upakundiya » ou « folie explosive » paraissait décrire les crises complexes partielles. L'étiologie de la maladie était expliquée par des causes mystiques ; c'est le résultat de la punition des dieux ou des ancêtres défunts, et la trépanation était parfois utilisée comme traitement (Burneo, 2003).

En Asie, l'épilepsie est reconnue par le système ayurvédique de médecine en Inde depuis plus de vingt siècles. *Apasmara*, l'équivalent indien de l'épilepsie, a été mentionné dans la littérature védique et post-védique ancienne. Charaka qui a vécu au I^{er} siècle et qui est un

des principaux médecins fondateurs de la science ayurvédique, a fourni une définition de l'épilepsie assez proche du concept actuel : « L'épilepsie est une maladie caractérisée par un dérèglement de l'esprit et de la mémoire. Par conséquent, les victimes de cette maladie éprouvent des pertes de conscience et subissent toutes sortes de scènes laides ». Charaka a aussi décrit les symptômes prodromiques de l'épilepsie comme suit : « Les crises d'épilepsie sont précédées d'aura, un phénomène subjectif dénotant le début d'une crise d'épilepsie. Au cours de ces épisodes, le patient perçoit des formes ou des figures imaginaires (aura visuelle), ou entend certains bruits particuliers (aura auditive) avant l'apparition d'une attaque épileptique ». Chez les Hmong, un peuple montagnard du Laos, les convulsions sont considérées comme une preuve que les affligés ont le pouvoir de percevoir les choses que les autres ne peuvent pas voir, et donc peuvent faciliter l'entrée dans des états de transe ; les PVE dans cette société (et d'autres d'Asie du sud-est) deviennent souvent des médecins traditionnels (Fadiman, 2000).

I.4.2. Aspects anthropologiques

Comme en attestent les traitements de médecine traditionnelle décrits plus haut, les croyances autour de l'épilepsie sont fortes et nombreuses, ici et ailleurs. Cela amène souvent à la « condamnation avec dureté et publiquement » des patients (« Dictionnaire de français Larousse », s. d.). Ce phénomène de stigmatisation est retrouvé aussi bien dans les PED qu'en France, d'après une étude réalisée en Limousin en population générale (Nubukpo et al., 2003). La stigmatisation est fondée sur l'ignorance, les préjugés et la discrimination (Stuart, 2016). Elle peut mener au rejet par la communauté entière de la personne épileptique et de sa famille. L'interdiction de l'accès à certains lieux publics, à l'éducation, au mariage, au travail et donc l'isolement qui en découle- en particulier, mais pas uniquement - dans les pays en voie de développement, entraînent une augmentation de la dépression et de l'anxiété chez les PVE (Jacoby & Austin, 2007; Jacoby & Baker, 2008).

I.5. Les défis de la prise en charge de l'épilepsie

I.5.1. Systèmes médicaux

I.5.1.1. Pérou

Le Pérou fut l'un des premiers pays d'Amérique du Sud à créer et organiser un système national de santé moderne (Sánchez-Moreno, 2014). En effet, une avancée pionnière a été réalisée avec la création du Système national des services de santé suite à la Déclaration d'Alma-Ata de 1978. Les institutions de santé, par l'intermédiaire du Conseil national de la

santé et de nombreux conseils régionaux, ont obtenu des résultats importants en matière d'équité, tels que le premier plan national de soins de santé primaires.

La gestion du système national de santé, coordonnée et décentralisée, comporte 3 niveaux de santé ; le niveau I local (postes de santé, centres de santé et médicaux, infirmeries, polycliniques, hôpitaux de zone), le niveau II régional (hôpitaux régionaux, cliniques) et le niveau III national (hôpitaux, cliniques et instituts spécialisés). Il existe 4 catégories d'établissements de santé de niveau I, 2 catégories pour le niveau II et 2 catégories pour le niveau III, selon le type de prise en charge. Nous avons schématisé ci-après cette organisation :

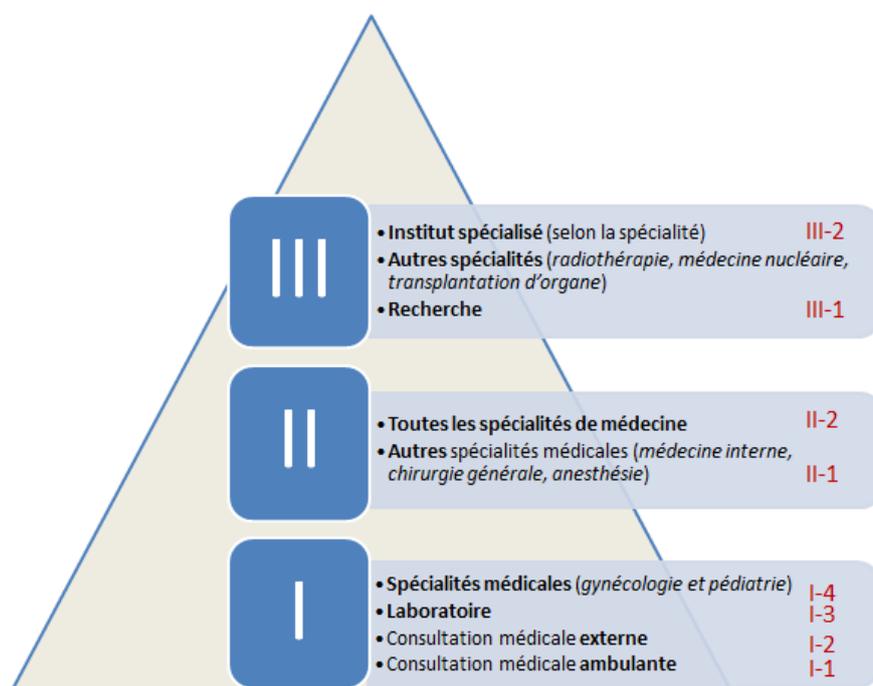


Figure 4 : Le système médical péruvien

Actuellement, le système de santé péruvien compte deux secteurs, public et privé. Le secteur public offre un dispositif de sécurité sociale avec deux sous-systèmes : la sécurité sociale avec prestations traditionnelles (EsSalud) et les prestations privées (EPS). EsSALUD offre des services de santé à la population salariée et à sa famille dans ses propres locaux, mais depuis la promulgation de la loi de modernisation de la sécurité sociale en 1997, le secteur privé a vendu des services personnels à EsSALUD par l'intermédiaire de prestataires de soins. Une assurance « accidents » obligatoire a été créée pour couvrir les soins des accidents de la circulation qui sont nombreux (Alcalde-Rabanal et al., 2011).

De plus, EsSalud a mis en place depuis 1998 un service de Médecine complémentaire assez peu connu par les professionnels de santé et les patients, regroupant 55 structures réparties sur les 3 niveaux du système de santé (Luján-Carpio et al., 2014).

1.5.1.2. Laos

Le protectorat français du début du 20^{ème} siècle a abouti à un dispositif de soins organisé à l'échelle nationale. Le premier volet de cette politique de santé publique consistait à construire des établissements sanitaires sur l'ensemble du territoire, et le deuxième volet était préventif, avec la mise en place de campagnes de vaccination. Le dispositif de soins était destiné à toute la population, quelles que soient l'ethnie et la religion, contrairement au système précédent (19^{ème} siècle) où les soins étaient dispensés uniquement aux fidèles des pagodes (Mignot, 2002).

Cependant, l'effectif et les formations des professionnels de santé étaient limités ainsi que l'accessibilité à l'échelle du territoire ; seules les capitales des provinces de Vientiane, Luang Prabang, Paksé, Thakhek et Savannakhet possédaient un hôpital en 1925. De plus, la population était réticente à utiliser la médecine « moderne » et préférait s'en remettre à ses propres traditions et thérapeutiques (Funston, 2001).

Ce n'est qu'en 1969, soit 15 ans après l'indépendance, que le gouvernement laotien créera la première commission de santé publique, sous l'initiative de l'OMS et de l'UNICEF. La commission avait pour objectif de rendre accessible un service de santé préventif et curatif pour tous, en améliorant l'accès aux soins des zones rurales et en augmentant le budget alloué à la santé ainsi que les ressources humaines (Boumard & Gentil, 2005; Pottier, 2007)

En 1975, le Parti Populaire Révolutionnaire Lao arrivé au pouvoir ne tolère l'implication d'aucun autre acteur dans sa politique de santé. La volonté de développer une politique de gestion de la santé est présente mais toutes les décisions du Ministère de la Santé sont prises de manière à ce que le Parti gouverne la population à travers la gestion de santé (Mignot, 2002). Cette gestion est centralisée et comporte 4 niveaux administratifs schématisés ci-dessous ; le village, le district, la province et l'échelle nationale.

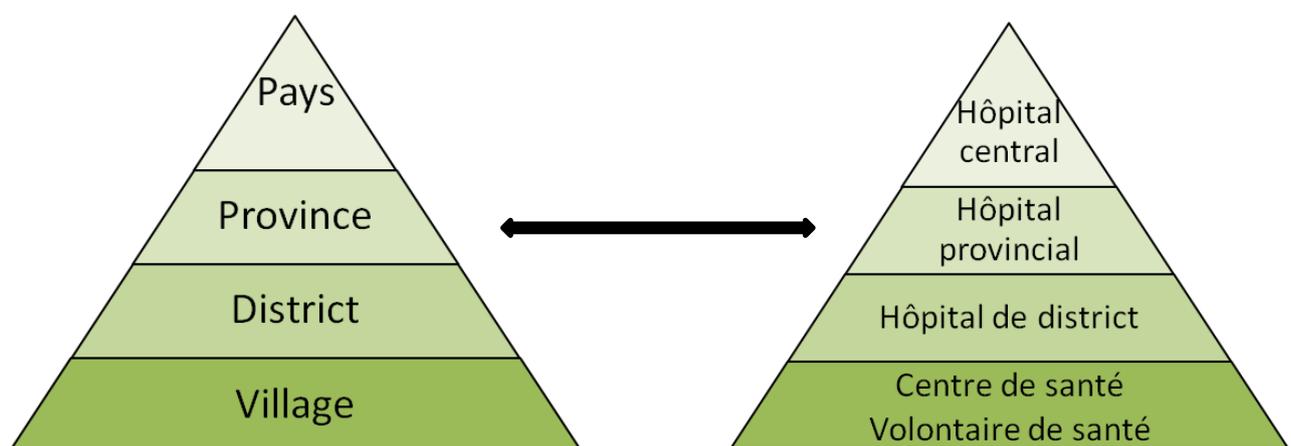


Figure 5 : Le système médical lao, (Mobillion, 2011)

Chaque niveau est placé sous la tutelle du niveau supérieur. A l'échelle du village, les volontaires de santé et les assistantes sages-femmes traditionnelles reçoivent une formation courte à l'hôpital de district pour répondre aux besoins de santé primaires. On retrouve 860 centres de santé (aussi appelés dispensaires) où des agents de santé assurent les soins primaires ambulatoires, le suivi des grossesses et les activités de prévention sanitaire (principalement les campagnes de vaccination). Les 130 hôpitaux de district offrent un service plus complet de soins et d'hospitalisations primaires ainsi que des activités de prévention dans les villages. Les 16 hôpitaux provinciaux proposent des spécialités et une assistance technique aux structures citées précédemment. Les hôpitaux centraux gérés par le Ministère de la Santé se répartissent en soins de médecine générale (4 hôpitaux) ou de spécialités (3 hôpitaux) et sont présents dans les grandes villes (« Lao Statistics Bureau », 2018).

I.5.2. Initiatives actuelles au Pérou et au Laos

I.5.2.1. Actions de prévention

Au Laos, il n'existe pas de politique de santé dédiée spécifiquement à l'épilepsie et l'offre de soins pour cette maladie est très faible. Il existe peu de spécialistes en neurologie (9 neurologues en 2018), une absence de services de neurologie dans les hôpitaux centraux. Le déficit thérapeutique est supérieur à 90% et le taux de mortalité est de plus de 10% chez les PVE. De plus, il y a beaucoup de croyances erronées et superstitions autour de cette maladie.

Ce sont dans les structures publiques que les PVE sont principalement prises en charge, notamment dans le service de santé mentale de l'hôpital central Mahosot à Vientiane. Le gouvernement prend les décisions relatives à la production des AEs (délivrance des autorisations aux industries pharmaceutiques), à la recherche (le Ministère de la Santé délivre les autorisations éthiques) et aux actions des ONG. Ces dernières participent aux interventions de lutte contre l'épilepsie qui ont été menées depuis l'année 2007 dans différentes régions du Laos. Nous pouvons citer l'ONG *Basic Need*, le programme *Initiative d'accès au traitement des patients épileptiques* et enfin le programme *Domestic Health Visitor for improving access to care of people with epilepsy in Lao PDR*.

I.5.2.2. Présentation des structures et programmes existants

- Au Pérou : le Centro de Salud Global

Le Centre de Santé Global a été créé dans l'optique de faciliter la prise en charge de l'épilepsie dans une zone rurale où les patients ont peu de ressources économiques et où la

prévalence de l'épilepsie est élevée. En effet, les PVE ne sont pas diagnostiquées dans les centres de santé primaires et ne se déplacent que difficilement dans les établissements de santé avec des spécialistes (hôpitaux régionaux ou de référence). Les recherches du Centro de Salud Global (CSG) ont démontré la présence de cysticerose dans la région et depuis 2003, l'objectif principal de ce dispositif est de prouver la faisabilité de l'élimination de la cysticerose dans la région de Tumbes à travers un programme d'éducation et d'évaluation de différentes stratégies d'éradication de la cysticerose. Des études de prévalence hospitalière de la neurocysticerose et de l'épilepsie ainsi qu'un dispositif de vigilance épidémiologique de l'épilepsie ont été mis en place en 2012. Ce travail communautaire est basé sur des interventions éducatives et préventives auprès de la population (distribution d'antiparasitaires comme le niclosamide) et sur les porcins (utilisation d'oxfendazole et d'un vaccin TSOL18). La réduction du déficit thérapeutique de traitement anti-épileptique ainsi que l'augmentation de l'observance au traitement chez les PVE est également une des missions du CSG. En effet, la structure comporte une unité clinique neurologique qui permet le suivi d'une cohorte rurale de 1500 PVE de toute la région de Tumbes. Sont également présents une plateforme d'imagerie avec un scanner hélicoïdal pour le diagnostic de la neurocysticerose, un EEG-vidéo et un laboratoire spécialisé dans les tests immunologiques pour détecter la cysticerose (et taeniasis).

- Au Laos : Initiative, DHeVELoP et l'IFMT

Le premier programme instauré au Laos, *Initiative d'accès au traitement des patients épileptiques* (2009-2012) visait à évaluer l'adhérence au traitement AEs après le dépistage de l'épilepsie dans les villages. Ce programme trouvait un pourcentage d'adhérence au traitement de 38%, et 25% des PVE déclaraient recourir à d'autres types de soins que ceux proposés par le système de soins conventionnels, autrement dit les médecins traditionnels, les soins liés à une pratique religieuse etc. Le programme *Domestic Health Visitor for improving access to care of people with epilepsy in Lao PDR* (DHeVELoP) a débuté en 2014, s'est terminé en 2016 et avait pour objectif l'évaluation de l'effet de visites mensuelles et d'un suivi à domicile par des villageois volontaires (personnels de santé) formés au dépistage de l'épilepsie. Ceci permettait d'avoir une régularité dans les visites et donc d'augmenter l'adhérence des PVE au traitement. Ce principe de mobilité des personnels de santé vise à faciliter l'accès aux soins des PVE en rapprochant le système de soins des villages. Du phénobarbital avait été fourni aux structures de soins afin de constituer un stock pour l'approvisionnement en AEs des PVE à travers les deux programmes. Afin de pérenniser les actions de ces programmes de recherche interventionnelle, une Association pour les Personnes vivant avec une Epilepsie (APE) a été créée en 2011 au sein de l'Institut Francophone de Médecine Tropicale (IFMT). Cette association a pour objectif la formation

sur l'épilepsie des personnels soignants (organisation de conférences scientifiques, formations sur l'épilepsie en province, collecte de données sur les nouveaux cas pris en charge), la sensibilisation de la population générale, des PVE et de leurs familles sur la pathologie et la conduite à tenir devant une crise (notamment la dissémination de supports d'Information, Education, Communication ou IEC, la communication *via* les médias), ainsi que la gestion des AEs afin de s'assurer qu'ils soient disponibles dans les villages où vivent les PVE (*via* les hôpitaux de district et provinciaux). L'APE regroupe les personnels soignants compétents dans la prise en charge de l'épilepsie au niveau national (médecins, médecins assistants et infirmiers) (Chivorakoun et al., 2016).

I.5.3. Notion de médecine intégrative

La notion de « médecine intégrative » a été définie par le Consortium académique pour la médecine intégrative et la santé comme « une pratique de la médecine réaffirmant le lien entre le praticien et le patient, se focalisant sur la personne dans son ensemble, basée sur des preuves et utilisant toutes les méthodes thérapeutiques appropriées, intégrant tous les professionnels de santé et disciplines permettant d'atteindre une santé et une guérison optimales ». Cette notion de médecine intégrative est loin d'être nouvelle dans beaucoup de sociétés traditionnelles, puisque les deux types de médecine existent depuis des centaines d'années dans ces communautés. Elle consisterait à passer d'une approche de « travail en parallèle » à un travail de création d'une nouvelle entité en prenant « le meilleur des deux mondes ». La difficulté est que les deux systèmes ont développé des langages différents dus à leurs théorisations, à leurs contextes et paramètres historiques distincts. Afin d'assurer le succès de l'intégration des deux médecines, il est important de construire des ponts et de développer les aspects stratégiques et le management de ce type de projet en Santé Publique. Il est donc important de comprendre les différences entre les deux approches.

Tableau 6 : Différences entre l'approche « conventionnelle » et l'approche « traditionnelle »

Système médical conventionnel	Système médical traditionnel
<i>Théorisation du fonctionnement des individus</i>	
<p><u>Approche disciplinaire</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • L'importance est donnée aux connaissances des faits et aux sciences expérimentales • L'attention clinique du médecin est focalisée sur l'organe à traiter 	<p><u>Approche holistique</u> : modèle bio-psycho-spirituel-social</p> <ul style="list-style-type: none"> • Soigner la personne dans son ensemble • Corps et esprit sont reliés donc doivent être considérés ensemble lors de la guérison • Lorsque le corps est malade, il faut s'intéresser à l'esprit et vice-versa

Système médical conventionnel	Système médical traditionnel
<i>Principes du traitement</i>	
<p>Santé : « Etat de complet bien être, physique, mental, social et pas seulement l'absence de maladie » OMS, 1946</p> <p>« Absence d'anomalies biologiques »</p> <p>Maladie : « Ecart par rapport à des normes biologiques établies »</p>	<p>La santé, la maladie et la guérison ne sont pas uniquement la conséquence d'interactions moléculaires mais de liaisons causales entre ces différents facteurs</p> <p>Maladie : « Déséquilibre entre la biologie, la psychologie, la spiritualité et les facteurs sociaux »</p> <p>Guérison : « Rétablissement de l'harmonie entre les fonctions de l'esprit et du corps »</p>

Chapitre II. Problématique de recherche

II.1. Justification

II.1.1. Valider, sécuriser, rationaliser l'utilisation des plantes médicinales

Depuis les années 90, le postulat de « la molécule » qui agit sur une cible physiologique bien précise pour produire un effet thérapeutique mesurable n'est plus la seule justification retenue pour expliquer l'activité pharmacologique d'un remède. Une voie de recherche qui consiste à utiliser des remèdes à base de plantes se développe sur la base de la synergie entre les molécules et sur les pratiques mises en œuvre par les médecins traditionnels.

L'intégration de ces médecines complémentaires et alternatives dans les soins de santé nationaux, la promotion de l'efficacité, de la qualité, de la sécurité de la médecine traditionnelle et l'augmentation de la prise en charge de l'épilepsie à travers la disponibilité et l'accessibilité des traitements, font partie des stratégies de l'OMS pour 2014-2023. A l'échelle européenne, le Forum européen sur la recherche sur l'épilepsie, destiné à évaluer les priorités de la recherche sur l'épilepsie en Europe, recommande que la médecine personnalisée et la prévention soient dans la stratégie thérapeutique pour la prise en charge des PVE. L'identification des espèces végétales et leur criblage sur des modèles *in vivo* d'épilepsie peuvent conduire à formuler des recommandations stratégiques pour les PVE, aussi bien dans les PED qu'en Europe, et à développer de nouvelles approches de phyto-médication, plus personnalisée et avec moins d'effets secondaires. Actuellement il n'y a pas de méthodes appropriées standardisées et aucune norme internationale pour l'évaluation de la phytothérapie dans la prise en charge de l'épilepsie. Or, toute médication doit répondre aux critères de qualité, d'efficacité et d'innocuité définis par l'OMS.

Les principales fonctions de la réglementation pharmaceutique dans ce domaine seraient en effet d'évaluer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des produits, de délivrer les autorisations de mise sur le marché, d'homologuer leur fabrication, importation, exportation, distribution, d'assurer l'inspection des fabricants, importateurs, grossistes et dispensateurs de médicaments, de contrôler la qualité des médicaments de phytothérapie présents sur le marché, de contrôler la promotion et la publicité de ces produits, de mettre en place un dispositif de recueil et de surveiller les éventuelles réactions indésirables aux produits, de fournir aux professionnels et au public une information indépendante. Or, pour répondre à toutes ces préoccupations, il existe deux guides techniques pour les médicaments de phytothérapie : « Lignes directrices concernant l'évaluation des médicaments à base de plantes, de leur innocuité et efficacité » (OMS, 1991) et le « Manuel sur la qualité de vie » (OMS, 2000).

Par ailleurs, une meilleure gestion des crises épileptiques et l'amélioration de la qualité de vie des PVE devraient réduire la stigmatisation associée à l'épilepsie ; une campagne d'information et des recommandations stratégiques devraient être faites auprès des guérisseurs traditionnels et des médecins (« Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle », 2000)

II.1.2. L'itinéraire thérapeutique

Le caractère chronique de l'épilepsie implique que différents acteurs et différentes structures de soins soient inclus dans la prise en charge de la pathologie au cours de la vie d'un patient. Il nous paraissait donc essentiel, dans notre démarche d'étude des systèmes de soins traditionnels, de comprendre les choix des patients pour tel ou tel type de soins, que ce soit pour le diagnostic ou le traitement de leur pathologie. En effet, diverses questions se posent rapidement : A qui les patients s'adressent-ils après leur première crise ? Quelle est leur démarche pour obtenir un premier traitement ? Quels choix font les patients en cas d'échec thérapeutique ou en cas d'effets indésirables des traitements ? Nous allons donc, dans cette partie, définir la notion d'itinéraire thérapeutique que nous utiliserons tout au long de notre recherche.

II.1.2.1. Définition de l'itinéraire thérapeutique

L'itinéraire thérapeutique est défini comme étant le parcours suivi par une personne exposée à un problème de santé pour tenter de le résoudre, autrement dit la séquence de décisions et de négociations qui mènent à l'identification de la maladie et aux traitements adaptés. Il comporte l'ensemble des diverses approches diagnostiques et thérapeutiques qui sont possibles pour un patient, dans le cadre de son épilepsie. En effet, les PVE ont la possibilité de s'adresser à plusieurs acteurs de soins et types de médecine au cours de leur maladie. Les différents soins peuvent être prodigués par une seule personne ou par plusieurs, simultanément ou successivement, et être d'une durée plus ou moins longue.

Plusieurs facteurs sont connus comme déterminant l'itinéraire thérapeutique d'une PVE au sein d'une même aire géographique :

- Les facteurs historiques qui englobent l'histoire de la maladie à l'échelle communautaire (antécédents d'épilepsie au sein de la communauté, présence ou absence d'information sur la maladie, comportement des personnes de la communauté devant une crise ou plus généralement avec la PVE) ou encore l'histoire de la maladie à l'échelle du patient (antécédents personnels de crises, traumatismes tels que des chutes, brûlures, noyades, traumatismes psychologiques, etc.).

- Les facteurs sociaux qui prennent en compte la dimension culturelle de la maladie : ce sont les croyances traditionnelles favorisant les recours personnels populaires, spontanés et ciblés aux soins comme la consultation chez les tradipraticiens, en relation avec les représentations socio-culturelles de l'épilepsie. Le statut social des malades et le contexte familial jouent également un rôle clé dans les décisions quant aux approches diagnostiques et thérapeutiques à adopter.

- Les facteurs économiques qui peuvent influencer le choix d'une alternative thérapeutique par rapport à une autre.

- Les facteurs liés à l'épilepsie elle-même comme le type de crises, leur fréquence, l'efficacité des traitements précédents, la survenue d'effets indésirables, la pharmacorésistance ou encore la qualité de vie des PVE. La pharmacorésistance est définie comme étant la présence de crises qui ne répondent pas ou peu à une monothérapie avec au moins deux antiépileptiques aux doses maximales tolérées.

- Les facteurs socio-politiques qui incluent les différents systèmes de soin disponibles des pays. Globalement, nous pouvons considérer que 3 sous-systèmes de soin existent. Le premier est la médecine conventionnelle, système de santé organisé et légalement reconnu. Le second est le système de soins traditionnel. Il implique des acteurs que sont les médecins traditionnels, reconnus ou parfois non reconnus par la société et connectés au système familial. Le troisième est le système de soins familial ; la famille étant le premier acteur du processus thérapeutique : c'est au sein de l'environnement familial que sont prises les toutes premières décisions quant à la conduite à tenir devant une maladie.

- Les facteurs environnementaux tels que la flore locale, la géographie, le climat.

A partir de tous ces facteurs, se construit un itinéraire thérapeutique pour chaque PVE. Nous essayerons dans ce travail de faire un inventaire le plus exhaustif possible des alternatives thérapeutiques qui s'offrent aux PVE péruviennes et laotiennes, car l'itinéraire thérapeutique est un outil intéressant pour la compréhension des systèmes de santé puisqu'il s'agit d'identifier les comportements de recherche de soins et les stratégies de recours aux soins disponibles dans les pays.

II.1.2.2. Application au contexte socio-culturel dans nos zones d'étude

Préalablement à nos études de terrain, nous avons identifié les acteurs de la médecine traditionnelle et conventionnelle impliqués dans l'itinéraire thérapeutique d'une PVE.

- Cas du Pérou

Dans notre zone d'étude de Tumbes (Nord du Pérou), nous retrouvons :

- le neurologue (1 neurologue pour 200 000 personnes dans la région de Tumbes) de l'hôpital régional, le médecin référent du Centre de Santé Global, spécialisé dans la prise en charge de l'épilepsie, le médecin et/ ou l'infirmier dans les centres et postes de santé.

- le « curandero » qui est un personnage mystique, ambigu, ayant accès à une dimension spirituelle en marge de la société. Un curandero doit avoir fait son apprentissage au niveau des lagunes Huaringas, auxquelles il a sollicité le pouvoir de soigner, et où il trouve les herbes et eaux curatives. Il a offert des offrandes aux montagnes pour gagner la confiance des esprits. La « mesa », nom de l'autel où s'exercent les rituels, représente les endroits et entités essentiels pour le curandero. Elle est constituée d'offrandes et d'objets, los « artes ». Durant la session de soins, appelée aussi la « mesa », le but est d'arriver à trouver l'harmonie intérieure ; c'est la rencontre entre la nature, la santé et l'équilibre de l'être humain. Les curanderos sont les intermédiaires entre le monde visible et l'invisible, qui soignent la communauté. Le monde surnaturel s'exprime sous forme d'animaux, de végétaux et de minéraux ; les fluides corporels des animaux et êtres humains sont mêlés aux plantes et aux pierres depuis toujours dans les rituels. L'énergie peut perdre de la force ou être capturée par des forces de l'au-delà, et le curandero a pour rôle de la retrouver pour assurer la santé et le bien-être de ses patients. Pour cela, il utilise des plantes contenant des substances psychoactives telles que l'ayahuasca et le cactus de San Pedro, ce dernier étant très utilisé dans la tradition de la côte nord du Pérou (Reyna, 2002). Cette région est privilégiée pour l'accès au monde surnaturel de par la présence de lagunes sacrées, et abrite de nombreux curanderos. La capacité d'accéder à un certain état de conscience avec ces plantes permet au curandero de communiquer avec les puissances divines, à travers des visions. Les rituels comportent des étapes qui sont cachées aux participants et assurées par le curandero et son assistant, rituels au cours desquels on invoque d'autres entités comme les ancêtres, les défunts ou des figures catholiques.

La conquête espagnole a exigé un changement des rituels et cette période a été difficile pour les spécialistes car ils devaient agir clandestinement. Tout ce qui s'éloignait du catholicisme était considéré comme une action du démon. Les religieux espagnols ont voulu éliminer toute pratique dérivée du culte précolombien, mais cette immense tâche ne fut jamais menée à bien, au vu de l'immensité des territoires et de la pénurie en missionnaires. L'église catholique avait classifié les curanderos comme sorciers, ce qui a eu pour conséquence la fusion des pratiques catholiques et les croyances de la société indigène (Millones, 2014) De plus, une époque importante pour les changements de pratique fut le XVIIIème siècle, caractérisé par l'avancée de la rationalisation et des sciences. Le savoir empirique des

curanderos a été réfuté par les institutions médicales et scientifiques ; ils étaient traités de « charlatans », menteurs et ignorants. C'est pourquoi aujourd'hui, la majorité des pratiques est un syncrétisme d'éléments catholiques et précolombiens, et s'ajoutent à cela d'autres éléments provenant de la forêt. Ainsi, les saints et objets catholiques ont une place aussi importante que les sépultures et éléments préhispaniques dans les rituels. Malgré les campagnes de l'église, la dynamique et la grande capacité d'adaptation ont favorisé la persistance de la tradition du curandero.

- le yerbatero qui exerce son activité le plus souvent sur les marchés des villes du Pérou où il occupe un stand sur les marchés appelé « puesto del mercado ». Il s'approvisionne en plantes qui proviennent principalement de la région de la « sierra » ou montagne, pour plus de deux tiers d'entre elles (Busmann et al., 2007) mais aussi de la « costa » ou côte, du « pueblo » ou village et de la « selva » ou jungle. Les patients, ainsi que le curandero viennent le voir afin de se procurer les plantes mais aussi les remèdes d'origine minérale ou végétale. Des travaux réalisés sur les marchés du nord du Pérou, non loin de notre zone d'étude ont montré que l'on pouvait y trouver une grande diversité de plantes : des plantes médicinales les plus communes (plantes utilisées pour l'automédication par les patients) aux plantes utilisées par le curandero en passant par les plantes « spéciales » pour la pratique de la magie (Busmann et al., 2007). La délivrance et la préparation de remèdes à base de plantes impliquent la connaissance des propriétés de celles-ci ainsi que des pathologies. Aussi, le yerbatero a une grande importance dans le système de soins au Pérou.

- Cas du Laos

Les alternatives thérapeutiques disponibles sont différentes selon que la zone d'étude est urbaine, péri-urbaine ou rurale et surtout selon le groupe culturel. Nous retrouvons :

- le neurologue de l'hôpital central de Vientiane (zone urbaine), le médecin des hôpitaux régionaux et le médecin des hôpitaux de district, le médecin et/ ou l'infirmier dans les centres et postes de santé (zone rurale).

- le « mau ya » ou médecin traditionnel, appartenant à l'ethnie Lao Loum ou Lao Theung, est en général de confession bouddhiste. Il peut utiliser des êtres vivants, des objets, des éléments naturels (pierres ou vent), l'invocation des génies dans sa pratique de la magie mais est avant tout un phyto-thérapeute.

- le moine, de religion bouddhiste, réalise au sein de la pagode des « baci » ou cérémonies traditionnelles de rappel des âmes, dans le cadre de soins ou lors d'occasions importantes de la vie (mariages, naissances, etc.). Des plateaux avec des offrandes sont alors apportés au religieux, qui prie avec les personnes et donne des « bracelets » protecteurs de coton.

II.2. Objectifs des travaux de thèse

II.2.1. Principal

Ce travail vise à caractériser l'utilisation des plantes médicinales dans la prise en charge de l'épilepsie dans deux contextes socio-culturels distincts (Pérou et Laos).

II.2.2. Spécifiques

Afin de répondre à cette problématique :

- Faire l'état des lieux des connaissances sur les plantes médicinales utilisées comme antiépileptiques dans les pays d'Asie, d'Amérique Latine et d'Afrique,
- Déterminer la place de la phytothérapie dans l'itinéraire thérapeutique des personnes atteintes d'épilepsie au Pérou et au Laos,
- Evaluer l'efficacité pharmacologique d'extraits de plantes utilisées pour soigner l'épilepsie, dans deux communautés rurales du nord du Pérou.

II.2.3. Méthodologie générale de la thèse

Pour aborder notre problématique de caractérisation de l'utilisation des plantes médicinales, une étude pluridisciplinaire combinant des approches épidémiologiques et ethnopharmacologiques nous a paru particulièrement pertinente pour obtenir une vision complète et pour approfondir la problématique de l'épilepsie et de ses traitements traditionnels en termes de Santé Publique.

II.2.3.1. Approche bibliographique

Une revue systématique de la littérature a été réalisée pour fournir un état de l'art détaillé de la médecine basée sur l'utilisation des remèdes à base de plantes en Asie, Afrique et Amérique Latine. Cette recherche bibliographique a été menée dans la première phase du travail pour définir les mécanismes d'action des plantes déjà identifiées, de déterminer les méthodologies les plus adaptées pour les enquêtes de terrain et enfin de choisir les modèles d'épilepsie les plus pertinents pour la suite du travail.

II.2.3.2. Approche épidémiologique

Il nous a paru primordial d'inclure dans notre étude les personnes confrontées directement au problème épidémiologique de l'épilepsie (PVE, médecins, tradipraticiens), pathologie ayant un fort impact sur l'espérance et la qualité de vie de nombreux patients dans le monde. Préalablement à notre enquête ethnopharmacologique, des enquêtes porte-à-porte avaient été menées dans les deux terrains d'étude. Le diagnostic des patients épileptiques avait été

fait par des médecins généralistes et confirmé par des neurologues, afin de déterminer la prévalence de l'épilepsie dans ces deux zones et d'identifier les PVE. Des professionnels de santé impliqués dans les projets avaient ainsi pu être formés au diagnostic, au suivi et au traitement des PVE.

Dans ce contexte, l'épidémiologie est un outil permettant de dévoiler des situations thérapeutiques particulières : l'utilisation par les PVE de remèdes à base de plantes, produits pharmacologiquement actifs, en plus de l'AE conventionnel doit être évaluée. Les préoccupations en matière de sécurité, innocuité et efficacité seront soulevées afin que ces attitudes soient prises en compte lors de la diffusion de messages éducatifs ou l'élaboration de politiques de santé publique.

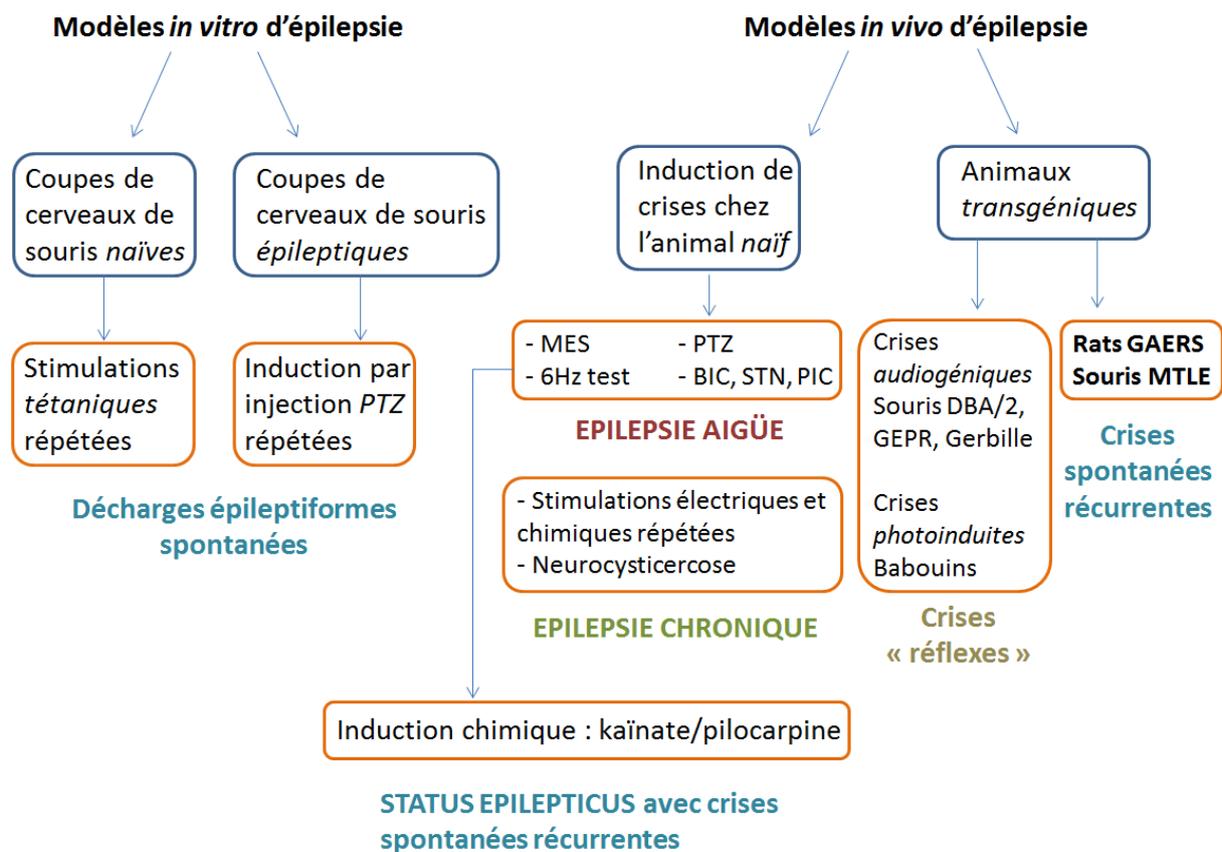
II.2.3.3. Approche ethnopharmacologique

Cette approche consiste à interviewer des patients et des acteurs du système de soins (médecins traditionnels et personnels des centres de médecine traditionnelle) pour documenter et analyser leurs manières de soigner par les plantes dans le cadre du soin. Plusieurs gestes de soins peuvent être mis en œuvre lors d'un acte thérapeutique : le recours à des pratiques « manuelles » de manipulation (chiropraxie, ostéopathie), les thérapies verbales (psychologie), l'adoption de règles alimentaires ou comportementales, etc, qui constituent des approches non pharmacologiques. L'ethnopharmacologie est une approche pharmacologique, ne reposant pas sur l'allopathie ni sur l'homéopathie, mais sur l'usage de pharmacopées végétales.

II.2.3.4. Approche pharmacochimique et biologique

Jusqu'à aujourd'hui, l'efficacité des Médecines Alternatives et Complémentaires (MAC) dans le contrôle de l'épilepsie et plus particulièrement dans les épilepsies pharmacorésistantes est assez peu connue. Les études pré-cliniques portant sur l'efficacité des molécules antiépileptiques et des plantes ont été effectuées sur des modèles animaux de crises d'épilepsie. Il existe des modèles de crises induites *in vitro* sur coupes de cerveaux ou *in vivo* sur des rats et souris, soit par des agents chimiques comme le pentylentétrazole, la strychnine, la picrotoxine, la pilocarpine, le kaïnate, la bicuculline, soit par des électrochocs. Ces modèles sont rarement prédictifs des épilepsies chroniques. Il existe des modèles animaux chroniques d'épilepsie, spécifiques de certaines formes d'épilepsie de l'homme. Le modèle Mesial Temporal Lobe Epilepsy (MTLE) mime l'électrophysiologie et l'histopathologie de l'épilepsie humaine du lobe temporal. Ce modèle possède également un profil pharmacologique particulier et est résistant à certains antiépileptiques. Le modèle Genetic Absence Epileptic Rat from Strasbourg (GAERS) est un modèle d'épilepsie non convulsive généralisée similaire aux absences épileptiques observées chez les humains. Ce modèle

présente des similarités électrophysiologiques et pharmacologiques avec les données cliniques et peut identifier des molécules avec une activité pro-épileptique. Un autre modèle a été récemment développé chez le rat, qui mime la neurocysticercose. Il consiste en l'injection intra-cérébrale de kystes de *Taenia solium*, menant à l'apparition de crises convulsives chez quelques animaux dont le rat. Les différents types de modèles sont présentés figure 6. Les modèles qui ont été utilisés au cours de cette thèse sont les modèles de rongeurs transgéniques : les modèles de souris MTLE et les modèles de rats GAERS.



PTZ : Pentényltétrazole, MES : Maximal Electroshock Seizures, BIC : Bicuculline, STN : Strychnine, PIC : Picrotoxine, GEPR : Genetically Epilepsy-Prone Rat, DBA : Dilute Brown Non-Agouti, Hz : Hertz

Figure 6 : Les modèles d'épilepsie dans les essais pré-cliniques

Chapitre III. Etudes réalisées

Les travaux permettant de répondre à notre premier objectif de faire l'état des lieux des connaissances sur les plantes médicinales utilisées dans la prise en charge de l'épilepsie étaient d'ordre bibliographique.

III.1. Les traitements traditionnels de l'épilepsie dans la littérature

III.1.1. Contexte de l'étude

La prise en charge de l'épilepsie est en général basée sur l'utilisation de médicaments antiépileptiques, indiqués en fonction du type de crises. Tous ces médicaments antiépileptiques (AEs) sont synthétisés, aucun n'est dérivé de produits naturels. Les AEs les plus couramment prescrits dans les PED sont le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne et le valproate de sodium. Le phénobarbital est un activateur du système GABA au niveau pré et post-synaptique alors que le valproate de sodium a un double mécanisme : potentialisateur de la transmission du GABA et inhibiteur des canaux calciques et sodiques voltage-dépendant. La carbamazépine est un antagoniste des récepteurs cycliques de l'adénosine et la phénytoïne agit comme réducteur de l'automatisme de l'hyperexcitabilité neuronale. La grande variété des mécanismes d'action des AEs permet de cibler les crises à l'aide de mécanismes moléculaires différents. Environ 30% des personnes atteintes d'épilepsie (PVE) ne répondent pas aux médicaments, ce qui représente un fardeau socio-économique aux niveaux individuel, familial et sociétal (Forsgren et al. 2005). De plus, ces médicaments sont connus pour présenter de nombreux effets secondaires tels que la sédation, l'hépatotoxicité, l'anxiété et la dépression, et peu d'entre eux peuvent être administrés aux femmes enceintes (en l'état actuel des connaissances, lamotrigine, levetiracetam, phénytoïne et oxcarbamazépine sont les mieux tolérés alors que le valproate de sodium doit être évité). L'épilepsie est liée à un risque accru de dépression, d'anxiété et de détérioration de la qualité de vie en raison de la stigmatisation, de la déficience mentale et physique, de l'absentéisme au travail, des accidents du travail, de la mauvaise efficacité au travail et du dysfonctionnement familial qui peuvent en découler (Lee et al., 2005).

Dans les pays dont le système de santé est peu développé, un déficit thérapeutique élevé est enregistré (Harimanana et al., 2013; Moyano et al., 2014a). Dans ces pays, il a été démontré que ce déficit conduit les PVE à utiliser des traitements non conventionnels et plus spécifiquement la phytothérapie. De plus, il a été mis en évidence que les guérisseurs traditionnels connaissent les traitements contre l'épilepsie (Auditeau et al., 2018; Keikelame & Swartz, 2015). La nécessité d'une participation active aux soins de santé, le manque et l'insatisfaction à l'égard de la médecine occidentale peuvent également motiver les PVE à

poursuivre les MAC, et à délaissier les traitements conventionnels. Les agents infectieux tels que les bactéries (responsables de méningites), les parasites (à l'origine de la cysticerose, du paludisme) ou la fièvre convulsive (surtout chez les enfants) peuvent provoquer des crises. Dans ces cas, la médecine traditionnelle fournit des plantes qui peuvent être étiquetées comme antiépileptiques bien qu'elles aient une activité plutôt anticonvulsivante ou anti-infectieuse. A ce jour, peu de données sont disponibles sur l'utilisation et les effets des MAC pour la prise en charge effective de l'épilepsie. Afin de mieux comprendre l'utilisation, l'innocuité et les effets pharmacologiques des MAC dans l'épilepsie, nous avons effectué une revue systématique exhaustive sur ce sujet.

L'objectif principal de cette étude était donc de faire l'inventaire de l'utilisation des espèces végétales traditionnellement utilisées contre l'épilepsie en Asie, en Afrique du Sud et en Amérique latine. L'évaluation pharmacologique préclinique des MAC au moyen d'essais *in vitro* et *in vivo* appropriés a également été documentée. Enfin, cette étude vise à donner quelques recommandations sur l'utilisation et l'évaluation de certaines espèces d'intérêt relevées dans le cadre de ce travail.

III.1.2. Méthodologie

III.1.2.1. Stratégie de recherche

La recherche systématique sur les traitements à base de plantes pour l'épilepsie a été effectuée en tenant compte de tous les articles publiés jusqu'en février 2017 par Pubmed, Science direct et Ref doc, dans le cadre d'une recherche électronique. Des recherches manuelles ont été menées à la Faculté de Médecine de Paris Descartes, à l'Institut Francophone de Médecine Tropicale (Vientiane, Laos), à l'Université de Piura (Pérou) et à l'Institut d'Epidémiologie et de Neurologie Tropicale (IENT, Limoges, France). La ressource bibliographique IENT donnait accès à des écrits originaux, avec une exhaustivité pour le continent africain.

La recherche a été réalisée en tenant compte de 2 méthodes : une recherche avec des termes "MeSH" et une recherche avec des termes "texte libre". Tout d'abord, nous avons défini les termes MeSH relatifs aux espèces de plantes : "phytothérapie", "espèces végétales médicinales" et "espèces végétales tropicales". Ensuite, les termes MeSH relatifs à l'épilepsie ont été inclus : "épilepsie généralisée", "épilepsie partielle", "épilepsie tonico-clonique", "épilepsie myoclonique", "épilepsie du lobe temporal", "épilepsie du lobe frontal", "épilepsie idiopathique", "épilepsie post-traumatique". Chaque terme MeSH définissant la maladie a été combiné avec chaque terme MeSH désignant des espèces de plantes, grâce

au séparateur "ET". Pour le texte libre, nous avons utilisé le mot "épilepsie" pour définir la maladie ET le mot "plantes médicinales" pour définir les plantes.

III.1.2.2. Critères d'éligibilité

Une présélection des titres d'articles a d'abord été effectuée, puis les résumés admissibles ont été lus pour déterminer dans quelle mesure ils répondaient aux critères d'éligibilité. Les résumés qui répondaient aux critères d'inclusion ont été récupérés et les articles en texte intégral ont été étudiés.

- Critères d'inclusion

Pour être admissibles à notre étude, les travaux devaient répondre aux conditions d'inclusion suivantes :

(1) Critères bibliométriques : articles sans limitation de date (articles publiés jusqu'en 2017), originaux et en langue anglaise, espagnole ou française.

(2) Critère de localisation de l'étude : être effectuée dans un pays d'Asie, d'Amérique Latine ou d'Afrique.

(3) Critères de validité scientifique et pertinence :

- les références ethnopharmacologiques devaient rapporter et documenter l'utilisation des plantes médicinales (avec détermination scientifique) pour la prise en charge de l'épilepsie (Chassagne et al., 2017)

- les publications basées sur des modèles *in vivo* ou *in vitro* devaient décrire l'évaluation pharmacologique dans des modèles considérés comme pertinents pour l'épilepsie (Löscher, 2011).

(4) Critères de détermination botanique : le nom scientifique de l'espèce était basé sur une identification par un botaniste et l'échantillon d'herbier était déposé dans un herbarium.

(5) Critère clinique : avoir une confirmation du diagnostic d'épilepsie par un médecin dans le cas des études impliquant des PVE.

(6) Considérations éthiques : fournir l'approbation d'un comité d'éthique ou d'un comité de protection des personnes.

- Critères d'exclusion

Les études répondant aux critères suivants ont été exclues :

- Inclure des participants ayant d'autres maladies neurologiques.

- Considérer l'évaluation des produits allopathiques ou homéopathiques, des suppléments nutritionnels qui n'étaient pas des plantes médicinales.
- Rapporter des remèdes à base de substances chimiques, animales, minérales ou pharmaceutiques utilisés dans l'épilepsie.

III.1.2.3. Collecte des données

Toutes les informations ethnopharmacologiques ou ethnomédicales provenant d'Asie, d'Afrique et d'Amérique Latine liées à l'utilisation de plantes antiépileptiques ont été recueillies.

Pour chaque espèce, un rapport d'usage (défini comme étant le nombre de citations d'une espèce pour prendre en charge l'épilepsie) et un rapport d'évaluation (défini comme le nombre de tests pharmacologiques effectués sur cette espèce) ont été utilisés afin de mettre en évidence la convergence d'usage des espèces. Ces indicateurs seront définis en III.1.2.4.

Les données ci-après ont été recueillies :

- Genre, espèce et famille des plantes mentionnées dans la publication. La normalisation et l'actualisation du nom des plantes ont été réalisées par l'intermédiaire du site : <http://www.theplantlist.org/>.
- Continent, pays dans lequel l'étude a été menée avec la description de l'environnement végétal.
- Autres indications de l'espèce, surtout si elle avait d'autres indications dans des maladies du système nerveux central.

Pour chaque type d'études, nous avons recueilli des données spécifiques :

- Pour les articles présentant des données quantitatives permettant d'évaluer l'importance de l'utilisation des espèces contre l'épilepsie : des paramètres pertinents pour la quantification (type d'indicateurs utilisés, nombre de personnes interviewées, etc.) ont été notés, ainsi que les résultats. De nombreux indicateurs utilisés pour la première fois par les écologues ont été appliqués dans les enquêtes (Hoffman & Gallaher, 2008).
- Pour les articles listant l'utilisation de plantes médicinales contre l'épilepsie sans données quantifiées : la partie de la plante utilisée, le mode de préparation et d'administration ont été inclus dans la base de données.
- Pour les études précliniques *in vitro* : la partie de la plante utilisée, le type d'extraits, le nom des modèles d'épilepsie, les doses étudiées, les antiépileptiques (AEs) de référence et les résultats ont été recueillis.

- Pour les articles précliniques *in vivo* : la partie de la plante utilisée, le type d'extrait, le nom des modèles d'épilepsie, la voie d'administration, les doses étudiées, les AEs de référence et les résultats ont été notés, ainsi que la toxicité si les études l'ont mentionnée.

Les données ont été implémentées dans une base de données *ad hoc*, à l'aide des logiciels Excel® et Access®.

III.1.2.4. Analyse des données

Le critère d'évaluation principal était le rapport d'usage de l'espèce. Les critères d'évaluation secondaires étaient les indicateurs quantitatifs de l'utilisation (pour les études ethnopharmacologiques), les paramètres des crises (par ex. la durée, la latence et la fréquence des crises) et le type de modèle utilisé (pour les essais *in vitro* et *in vivo*).

Les études faisant état des mêmes critères de jugement ont été analysées ensemble. Les données des enquêtes ethnopharmacologiques et des essais précliniques ont été traitées séparément.

Afin d'identifier les espèces les plus utilisées par les PVE et les différents acteurs du système traditionnel, nous avons utilisé deux indicateurs ; le rapport d'usage et la convergence d'usage.

Pour les enquêtes ethnopharmacologiques, le rapport d'usage a été défini par l'expression :

Un rapport d'usage = Une espèce + Une partie de la plante + Une localisation géographique

Si la même espèce ou partie de plante a été citée dans deux publications différentes ou dans deux lieux géographiques différents, nous avons compté 2 rapports d'usage.

Dans le cas des articles comportant des modèles pharmacologiques, nous avons considéré le rapport d'usage comme :

Un rapport d'évaluation = Une espèce + Une partie de la plante + Un essai préclinique

La convergence d'usage est déterminée, dans une communauté, par le nombre de rapports d'usage d'une plante donnée divisé par le nombre total de rapports d'usage dans cette communauté. La convergence d'usage concourt à quantifier l'utilisation de la plante pour la prise en charge de l'épilepsie dans une population interrogée. Elle est exprimée en pourcentage.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Stata 12® (Stata Corporation, College Station, TX, USA). Nous avons effectué le test du Chi2 pour les variables dichotomiques. La correction de Yates a été utilisée lorsque les effectifs théoriques variaient entre 2,5 à 5 et le test exact de Fisher lorsque les effectifs théoriques étaient inférieurs à 2,5.

Le seuil de significativité a été fixé à 0,05. La cartographie a été réalisée à l'aide du logiciel QGIS 2.14.

III.1.3. Résultats

III.1.3.1. Caractéristiques des études

- Analyses bibliométriques

A travers la recherche systématique, nous avons obtenu 1886 articles, dont 647 ont été exclus en tant que doublons. Parmi les 1239 études restantes, 870 autres ont été exclues après la lecture du titre et 178 ont été exclues après lecture du résumé. Quarante-sept autres études ont été exclues en raison du fait que les articles n'étaient pas des études originales (25 articles) ou qu'il n'y avait pas d'identification botanique (25 études). L'utilisation des remèdes à base de plantes médicinales a donc été évaluée sur les 104 études restantes auxquelles deux autres travaux ont été ajoutés à partir de la recherche manuelle. Au total, 106 articles publiés entre 1982 et 2017 ont été analysés.

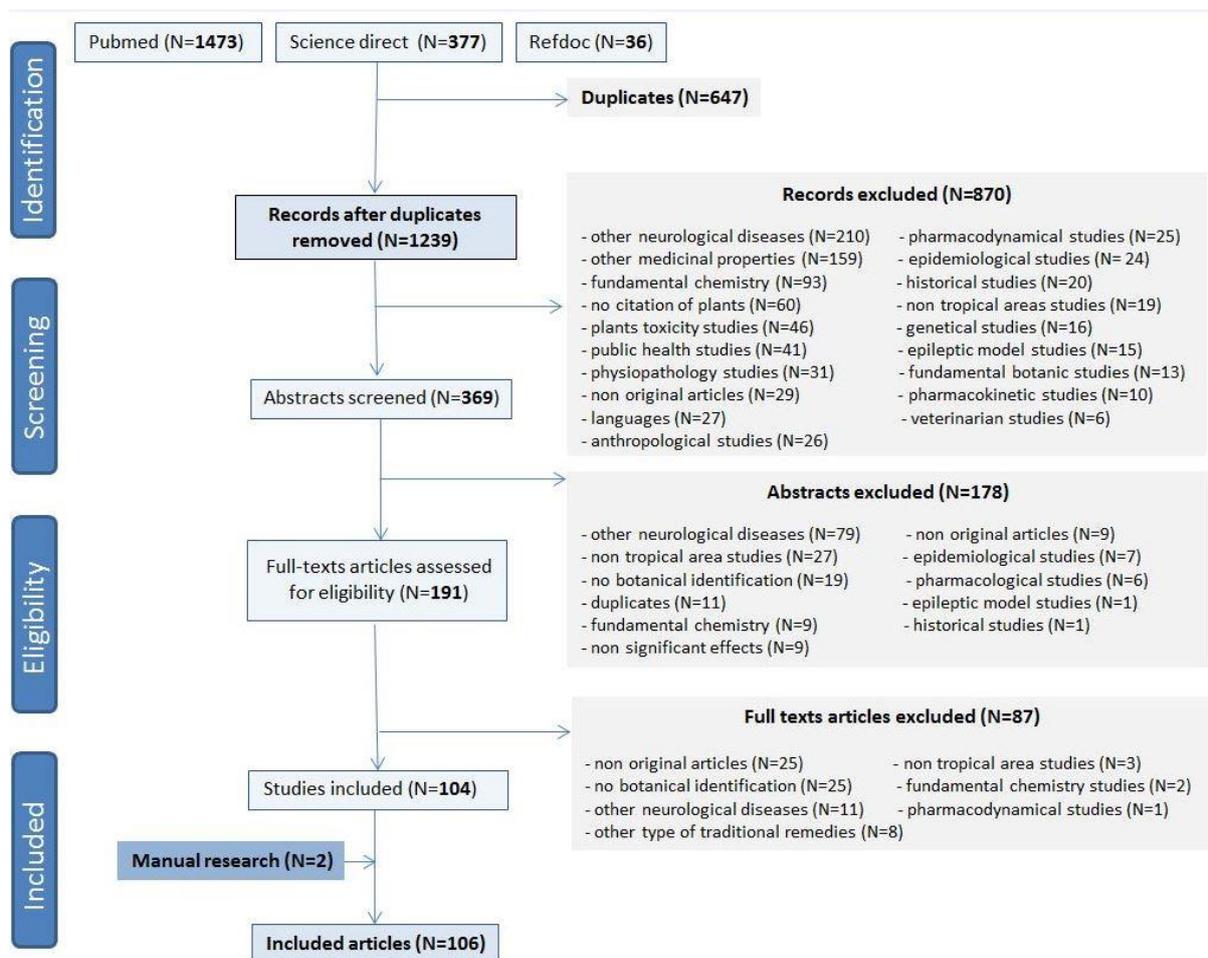


Figure 7 : Diagramme de flux de la revue de littérature

Les études sont réparties comme suit :

- 18 études ont présenté des données quantifiées, documentant l'utilisation des espèces végétales dans la prise en charge de l'épilepsie. Les indicateurs les plus utilisés étaient la valeur d'usage (55 rapports d'usage), la fréquence relative (41 rapports d'usage) et le niveau de fidélité (33 rapports d'usage). L'indice « valeur d'usage » était utilisé pour calculer le nombre de citations des plantes pendant les entrevues et correspond à la somme du nombre total de citations d'usage par tous les informateurs pour une espèce donnée, divisée par le nombre total d'informateurs. La « fréquence relative » était la fréquence de l'espèce divisée par le total des valeurs de fréquence pour toutes les espèces. Le « niveau de fidélité » correspond au nombre d'informateurs qui a déclaré avoir utilisé une espèce végétale pour traiter une maladie particulière, divisé par le nombre d'informateurs qui a utilisé des plantes pour traiter cette même maladie (Andrade-Cetto & Heinrich, 2011). La méthode incluait des questionnaires semi-structurés dans 6 études, structuré dans une étude, des groupes de discussion dans une étude et des observations sur le terrain dans une autre étude. Les informateurs clés étaient des guérisseurs traditionnels (dans 10 études), des anciens et des populations locales (4 études chacun), des autochtones (2 études) et enfin les religieux, les chefs de village et les patients pour 1 étude chacun.
- 23 études ont fait état de l'utilisation d'espèces pour la prise en charge de l'épilepsie, sans données quantifiées. Des questionnaires semi-structurés ont été rapportés dans 5 études, des observations sur le terrain dans 4 études, des questionnaires structurés dans 2 cas, des groupes de discussion et une évaluation rurale participative dans 1 étude chacun. Les informateurs clés étaient des guérisseurs traditionnels (dans 20 études), les anciens et les populations locales (respectivement 8 et 7 études), les chefs de village (2), et enfin les patients et les religieux pour 1 étude chacun.
- 69 études ont rapporté des données pharmacologiques, dont 51 ont utilisé des modèles d'évaluation *in vivo*, 7 des modèles *in vitro* et 11 techniques ont combiné les approches *in vitro* et *in vivo*.

Quatre articles décrivent à la fois l'utilisation des plantes médicinales contre l'épilepsie (29 rapports d'usage) et évaluent son activité pharmacologique.

- Rapports d'usage et d'évaluation

Au total, 497 rapports d'usage d'espèces ont été trouvés, divisés en 3 groupes :

- 377 rapports d'usage d'enquêtes ethnopharmacologiques correspondant à 264 espèces. Dans ces articles, les remèdes utilisés ont été étudiés dans un environnement géographique ou culturel donné. Parmi les enquêtes, nous avons distingué deux niveaux de preuves : un

faible niveau de preuves (avec seulement des données qualitatives : les enquêteurs ont noté le rapport d'usage pour chaque espèce) et des niveaux de preuve élevés (des données quantitatives ont été fournies en tenant compte des paramètres de convergence d'usage à l'aide d'indicateurs).

- 120 rapports d'évaluation de modèles *in vitro* et *in vivo* correspondant à 107 espèces.
- 29 rapports comprenaient à la fois des études ethnopharmacologiques et pharmacologiques correspondant à 29 espèces.

- Répartition géographique

Cinquante-huit articles provenaient d'Afrique, 35 d'Asie et 18 d'Amérique latine. En ce qui concerne le nombre d'espèces citées : 209 rapports d'usage ont été trouvés en Afrique (15 pays), 66 rapports d'usage en Amérique latine (7 pays) et 222 rapports d'usage en Asie (8 pays). La plupart des travaux inclus ont été réalisés en Inde (n=23 articles), au Nigeria (n=16), en Afrique du Sud (n=13), au Cameroun et au Brésil (n=8 chacun). La diversité des espèces végétales étaient principalement enregistrées en Inde (196 espèces différentes), en Tanzanie (81 dont 78 espèces différentes), au Belize (30 dont 21 espèces différentes), en Afrique du Sud (28 espèces différentes) et au Nigeria (22 espèces différentes). La figure 8 montre la répartition des rapports d'utilisation des espèces dans le monde.

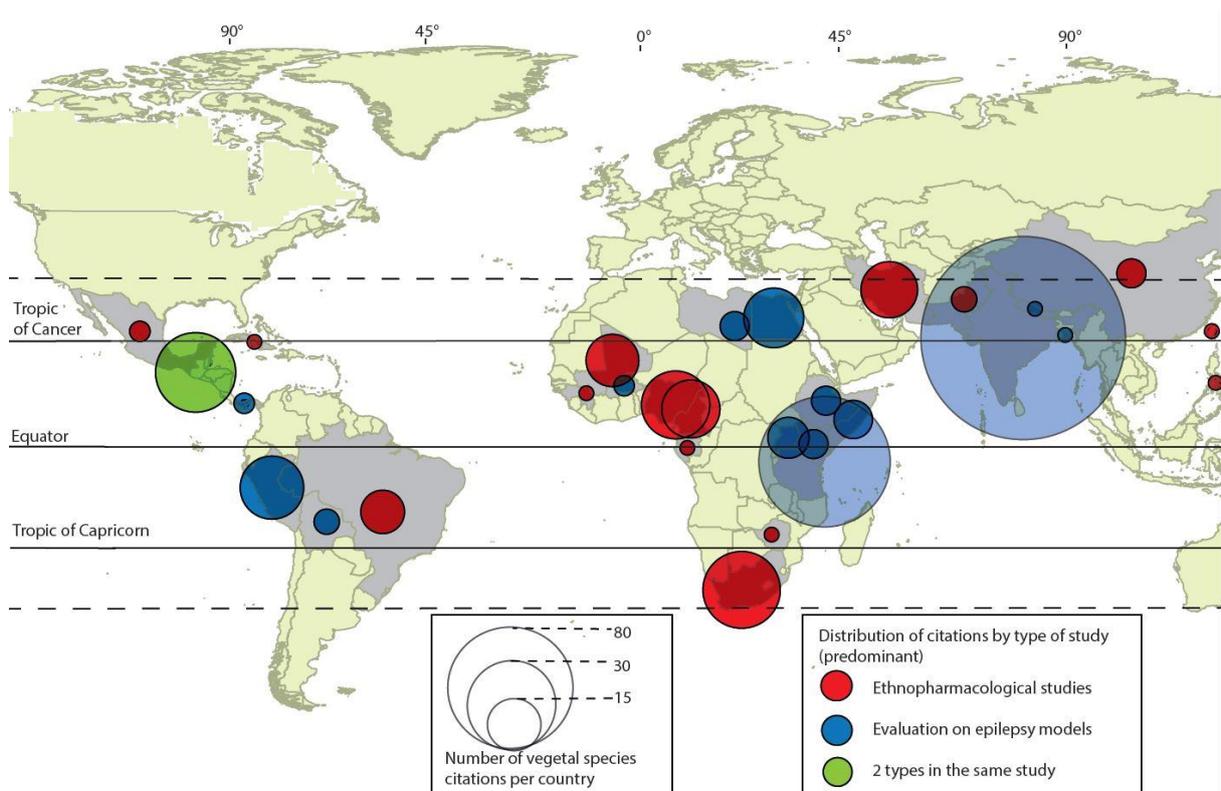


Figure 8 : Distribution des citations d'usage par pays et par type d'études

Bien que la plupart des publications étaient des études ethnopharmacologiques ou des études sur des modèles d'épilepsie, nous avons constaté qu'un seul pays d'Amérique centrale (Belize) comptait autant d'études ethnopharmacologiques que d'études précliniques (15 rapports chacune). La répartition des études ethnopharmacologiques et des essais précliniques par continent est présentée dans le tableau 7.

Tableau 7 : Répartition des différents types de publications en fonction du continent d'étude

	Enquêtes ethnopharmacologiques		Modèles d'épilepsie		p
	Nombre	Fréquence (%)	Nombre	Fréquence (%)	
Afrique	137	64,9	74	35,1	0,005
Asie	184	78,6	50	21,4	
Amérique Latine	56	69,1	25	30,9	
Total	377	71,7	149	28,3	

III.1.3.2. Approches ethnopharmacologiques et pharmacologiques

Sur la base de nos critères d'inclusion, nous avons identifié deux types d'études : les enquêtes ethnopharmacologiques et les études précliniques *in vitro* ou *in vivo*.

- Études ethnopharmacologiques

Dix-huit enquêtes ethnopharmacologiques ont évalué l'utilisation des espèces au moyen d'indicateurs quantitatifs, ce qui représente 114 rapports d'utilisation. Ils correspondent à des articles avec un haut niveau de preuve. La technique quantitative la plus souvent mentionnée était la valeur d'usage ou UV (27,1% du rapport d'usage) qui indique les espèces considérées comme les plus importantes par une population donnée (Phillips et al., 2002). La deuxième mesure quantitative la plus importante était la fréquence relative, qui représente le nombre de guérisseurs traditionnels utilisant des plantes sur le nombre total de guérisseurs traditionnels (20,2% des rapports d'utilisation). Les publications provenant d'Amérique latine utilisaient plus d'indicateurs quantitatifs que l'Asie et l'Afrique dans les études, comme le montre le tableau 8 ($p < 0,001$).

En Afrique, les informateurs clés qui ont été le plus souvent consultés lors des enquêtes étaient des villageois (83,3%), tandis qu'en Amérique latine et en Asie, les guérisseurs traditionnels ont été les premiers interviewés (85,7% et 55,1%). En Afrique, le nombre de guérisseurs traditionnels interrogés était de 6,7%. La différence de répartition des informateurs clés était significative ($p < 0,001$).

En ce qui concerne les 377 espèces citées dans les études ethnopharmacologiques, 75 rapports d'usage (19,9%) concernaient des espèces qui étaient utilisées également dans d'autres maladies (à l'exception des maladies du système nerveux central). Quarante-vingt-un rapports d'usage (21,5%) citent des espèces qui ont diverses activités sur le système nerveux central telles que des activités anxiolytiques, analgésiques, hypnotiques, sédatives, antipsychotiques, dépressives ou antidépressives. De plus, la majorité des rapports d'usage dans les études ethnopharmacologiques (n=221, 58,6%) ne donnaient pas d'information sur l'utilisation des plantes dans d'autres maladies que l'épilepsie.

Tableau 8 : Répartition des publications fournissant des indicateurs d'usage et informateurs interrogés en fonction du continent d'étude

	Quantification			Informateurs-clés			
	Nombre	Fréquence (%)	<i>p</i>	Tradipraticiens	Autres membres du village	Les deux	<i>p</i>
Afrique	30	21,9		2	25	3	
Asie	49	26,6		27	9	13	
Amérique							
latine	35	62,5	<0,001	30	5	0	<0,001
Total	114	30,2		59	39	16	

- Études pharmacologiques

Parmi les 149 rapports d'évaluation d'espèces enregistrées pour les modèles *in vitro* et *in vivo*, 41 espèces ont été évaluées *in vitro*, 91 *in vivo* et 17 ont fait l'objet d'un dépistage complet (*in vitro* et *in vivo*). Les modèles *in vivo* ont été principalement utilisés (81,6% du nombre total de modèles). Le modèle *in vitro* le plus souvent utilisé était le test de liaison du cortex cérébral GABA-A, avec 55,2 % des rapports d'usage. Le modèle *in vivo* le plus souvent appliqué était l'injection de pentényltétrazole (34,9%), suivie des crises d'électrochocs maximales (19,8%) et de strychnine (16,7%). En Amérique latine, les études *in vitro* étaient les plus fréquentes (60,0%), tandis qu'en Asie et en Afrique, les études *in vivo* étaient plus souvent retrouvées (respectivement 76,0 et 58,1%). Les extraits éthanoliques

étaient principalement utilisés pour les études *in vitro*, alors que les études *in vivo* utilisaient des extraits aqueux, éthanoliques, organiques (extraits d'éther ou de dichlorométhane), ou les deux types. Des extraits ont été administrés par voie intrapéritonéale dans 67,0% des cas et le reste par voie orale. Plus de 75% des essais précliniques ne comportaient pas d'études de toxicité.

Tableau 9 : Répartition des modèles utilisés pour évaluer l'efficacité des plantes dans la prise en charge de l'épilepsie

Modèles	Nombre de citations	Pourcentage de citations
<u>Modèles in vitro</u>		
Test de liaison au GABA-A	32	55,2
Enregistrement des potentiels électriques	10	17,2
Test de liaison au NMDA, AMPA, glycine	6	10,3
Autres	10	17,2
TOTAL	58	100,0
<u>Modèles in vivo</u>		
PTZ	90	34,9
MES	51	19,8
Strychnine	43	16,7
Picrotoxine	20	7,8
Pilocarpine	18	7,0
Isoniazide	17	6,6
Bicuculline	8	3,1
Autres	11	4,3
TOTAL	258	100,0

III.1.3.3. Information sur les remèdes à base de plantes médicinales

- Informations botaniques

Trois cent cinquante et une espèces appartenant à 106 familles botaniques ont été signalées. Les familles les plus citées étaient les Leguminosae (n=38 espèces citées), Compositae (n=37), Lamiaceae (n=28), Euphorbiaceae et Apocynaceae (n=21), Araceae et Rutaceae (n=16). Les genres botaniques les plus représentés étaient *Acorus* (n=14), *Bacopa* (n=10) suivi d'*Adiantum*, *Calotropis* (n=8), *Artemisia* et *Piper* (n=7). Les données des enquêtes ethnopharmacologiques sont présentées dans les tableaux 1, 2 et 3 en annexe. L'espèce la plus citée était *Acorus calamus* L. (12 rapports d'usage et 2 rapports d'évaluation), mentionnée à la fois dans les enquêtes et dans les essais biologiques (PTZ et MES). *Bacopa monnieri* (L.) Wettst. a été citée 8 fois dans 4 enquêtes ethnopharmacologiques et 2 essais *in vivo* (des extraits ont fourni un effet protecteur à l'EEG équivalent à celui du diazépam). *Leonotis leonurus* (L.) R.Br. (4 rapports d'évaluation), *Uncaria rhynchophylla* (Miq.) Miq. ex Havil., *Calotropis gigantea* (L.) Dryand. (3 rapports d'évaluation chacun) ont eu le plus grand nombre d'évaluations précliniques. *Ricinus communis* L., *Asparagus racemosus* Willd. et *Rauvolfia serpentina* (L.) Benth. ex Kurz ont été mentionnées cinq fois au total (4 rapports d'usage et 1 rapport d'évaluation).

- Utilisation des espèces de plantes médicinales

Les parties de plantes utilisées étaient principalement des feuilles en Afrique (39,2%) et en Amérique latine (51,2%). En Asie, les racines étaient fréquemment utilisées (24,1%) et nous avons également observé dans ce continent un grand nombre d'autres parties de plantes utilisées comme les fruits, les rhizomes, les bulbes, les fleurs, les graines et les résines. Il y avait une différence significative entre la répartition des parties d'espèces par continent, comme le montre le tableau 10 ($p < 0,001$).

Nous avons noté que la décoction était principalement utilisée en Afrique (54,7%) et en Amérique latine (38,2%). En Asie, l'utilisation de poudres sèches (22,6%) était la plus courante, suivie de la décoction (20,5%). Nous avons observé une plus grande variété de modes de préparation en Asie avec une proportion importante de guérisseurs qui utilisent des macérations, des extraits et de la pâte. Les autres modes de préparation mentionnés sont le jus, les bains et l'inhalation de fumées. La distribution des modes de préparation était significativement différente d'un continent à un autre ($p < 0,001$). Le remède a été administré principalement par voie orale sur les trois continents mais une différence significative a été observée ($p = 0,0128$) : en Amérique latine et en Afrique les bains, l'inhalation et l'administration de topiques sont relativement fréquents. En Afrique et en Asie, les remèdes nécessitaient une prise journalière tandis que 20% des remèdes étaient administrés seulement une fois par mois en Amérique latine.

Tableau 10 : Répartition des parties, modes de préparation, voies d'administration et évocation du mécanisme d'action des plantes utilisées dans la prise en charge de l'épilepsie en fonction du continent d'étude

	Afrique		Amérique Latine		Asie		p
	Nombre	Fréquence (%)	Nombre	Fréquence (%)	Nombre	Fréquence (%)	
Partie de végétaux							
Ecorces	22	11,6	3	7,3	12	5,9	<0,001
Feuilles	74	39,2	21	51,2	46	22,7	
Racines	66	34,9	3	7,3	49	24,1	
Autres	27	14,3	14	34,1	96	47,3	
Total	189	100,0	41	100,0	203	100,0	
Mode de préparation							
Décoction	76	54,7	13	38,2	30	20,5	<0,001
Infusion	20	14,4	10	29,4	9	6,2	
Poudre	18	12,9	0	0,0	33	22,6	
Pâte	10	7,2	0	0,0	24	16,4	
Autres	15	10,8	11	32,4	50	34,3	
Total	139	100,0	34	100,0	146	100,0	
Voie d'administration							
<i>Per os</i>	92	80,0	25	78,1	162	91,0	0,0128
Autres	23	20,0	7	21,9	16	9,0	
Total	115	100,0	32	100,0	178	100,0	
Mécanisme d'action							
Mentionné	52	70,3	11	44,0	24	48,0	0,0132
Total	74	100,0	25	100,0	50	100,0	

- Efficacité des remèdes à base de plantes médicinales

L'évaluation des espèces sur les modèles précliniques a montré un résultat positif pour 129 rapports d'évaluation des espèces, avec différents types d'effets et de mécanismes d'action identifiés (Annexes 1, 2 et 3). Au total, 87 rapports d'évaluation d'espèces ont démontré une activité ; les meilleurs résultats ont été observés en Afrique où 70,3% des espèces étudiées ont vu leur mécanisme d'action identifié. Les espèces se liant au GABA avec l'effet le plus important par ordre décroissant étaient *Arctopus echinatus* L., *Cotyledon orbiculata* L., *Artemisia afra* Jacq. ex Willd., *Dioscorea dregeana* (Kunth) T.Durand & Schinz et *Acacia sieberiana* DC. *Tetrapleura tetraptera* (Schum. & Thonn.) Taub. a présenté un effet dose dépendant sur la latence des crises (délai précédant l'arrivée d'une crise), une protection contre les convulsions et un index thérapeutique élevé. *Kalanchoe crenata* (Andrews) Haw., *Telfairia occidentalis* Hook.f. et *Gardenia resinifera* Roth ont montré un effet significatif sur la durée et la latence des crises. Les espèces de la famille des Piperaceae, *Piper amalago* L. et *Piper tuerckheimii* C.DC., avaient une action inhibitrice de la GABA transaminase qui

réduisait significativement la fréquence des crises. Une formule ayurvédique avec *Saussurea costus* (Falc.) Lipsch, *Cyperus rotundus* L. et *Bacopa monnieri* (L.) Wettst. a fourni une bonne protection contre les crises chroniques (tout aussi efficace que le diazépam) et la récupération d'une fonction neurologique normale visible sur l'EEG après 3 mois avec le modèle PTZ.

Dans l'ensemble, 98 rapports d'évaluation du mécanisme d'action ont été notés. Les espèces agissaient principalement sur le système GABAergique (58 sur 98 rapports d'évaluation), en tant qu'inhibiteurs de la GABA transaminase ou en augmentant l'ouverture des canaux chlore des récepteurs GABA-A de la benzodiazépine. Onze des 98 rapports d'évaluation ont enregistré un effet sur le récepteur NMDA, 10 sur les récepteurs glycinergiques et 8 sur l'inactivation des récepteurs des canaux sodium. Les autres mécanismes d'action impliqués étaient la réduction des lipides peroxydés (participation aux dommages oxydatifs) (4 rapports d'évaluation), la liaison aux récepteurs AMPA (2 rapports d'évaluation), l'amélioration de la transmission sérotoninergique, l'altération de la Na⁺/K⁺ et Ca²⁺ ATP-ase, la réduction du taux de prostaglandines dans le système limbique, l'augmentation des composés anti-oxydants et l'inhibition du canal calcique T (1 rapport d'évaluation chacun). Six espèces avaient des constituants actifs ; Bum et al., 1996 montrent que *Cyperus articulatus* L. avait dans son rhizome des constituants agissant comme antagonistes des récepteurs NMDA et du site de modulation allostérique de la glycine. *Kalanchoe crenata* (Andrews) Haw. est connu pour avoir un composé endogène (bufadienolide) augmentant les concentrations de GABA alors que *Marsilea quadrifolia* L. a son constituant actif, la marsiline, agissant en augmentant la concentration de sérotonine dans le cerveau. Plusieurs composés de *Laurus nobilis* L., *Caesalpinia bonduc* (L.) Roxb. et *Origanum majorana* L. ont été signalés comme ayant une activité sur la transmission GABAergique.

III.1.4. Discussion

III.1.4.1. Forces et limites

Cette revue systématique visait à rendre compte de l'utilisation de la médecine traditionnelle impliquant des plantes dans la prise en charge de l'épilepsie. Dans ces études, le diagnostic de l'épilepsie était souvent fondé sur l'apparition de crises tonico-cloniques généralisées, car les autres types de crises (en particulier les crises focales ou les crises non convulsives comme les absences) étaient plus difficiles à identifier, surtout dans des pays où le diagnostic de l'épilepsie est mal connu (Hounsossou et al., 2015; Tran et al., 2007). En effet, la classification en épilepsie focale et généralisée a des implications thérapeutiques :

l'épilepsie généralisée répond en général mieux au traitement. L'échec du traitement pourrait résulter d'une mauvaise classification du type d'épilepsie et d'un choix initial inapproprié d'AEs. Prendre en compte les antécédents personnels et familiaux des PVE et faire un examen clinique n'est pas toujours suffisant ; l'EEG et l'imagerie cérébrale pourraient aider à classer l'épilepsie, ce qui n'a pas été fait dans la majorité des publications retrouvées (Kumar et al., 2017).

Nous avons examiné les données des essais ethnopharmacologiques et des études précliniques, ce qui n'avait pas été fait dans les revues précédentes. Cette stratégie de recherche était exhaustive mais nous n'avons pas utilisé de pondération des études en fonction du niveau de preuve. Ainsi, le niveau de validité des articles inclus peut-être discuté et une grande partie des problèmes méthodologiques des travaux considérés est due à des informations insuffisantes sur les méthodes de diagnostic de l'épilepsie, l'échantillonnage, le type d'analyse conduite et les critères de jugement primaires et secondaires utilisés. De plus, il n'y a pas suffisamment de preuves d'efficacité pour appuyer l'utilisation des remèdes à base d'une seule plante, dans la mesure où les herbes médicinales ont été consommées la plupart du temps en association pour la prise en charge de l'épilepsie dans les enquêtes ethnopharmacologiques. Pour les essais précliniques, un plus grand nombre d'essais contrôlés randomisés examinant l'innocuité et l'efficacité pharmacologique de la phytothérapie dans la prise en charge de l'épilepsie sont nécessaires.

III.1.4.2. Répartition des études

Cette revue systématique a examiné les données probantes sur les effets pharmacologiques de la phytothérapie dans un contexte d'épilepsie. Ce travail a permis d'identifier 106 études portant sur un total de 351 espèces végétales.

La majorité des données (75,9%) proviennent d'enquêtes ethnopharmacologiques, plus faciles à mettre en place que les études précliniques. Ces dernières nécessitent du matériel de laboratoire et des conditions appropriées qui peuvent être difficiles à réunir dans les zones tropicales et subtropicales appartenant le plus souvent à des pays à faible ou moyen revenus (Fleming et al., 2017). La méthodologie utilisée est hétérogène entre études, ce qui entraîne une incomparabilité entre les travaux avec un niveau de preuve faible et ceux avec un niveau de preuve élevé. Nous avons trouvé moins de rapports d'usage ou d'évaluation en Amérique latine (66 rapports) si l'on compare avec l'Asie ou l'Afrique (plus de 200 rapports chacun). Ce plus petit nombre de publications sur l'usage et l'évaluation des plantes en Amérique latine est probablement dû au fait qu'en Afrique et en Asie, la pharmacopée de la médecine traditionnelle est incluse dans le système de soins de santé (par exemple, la médecine traditionnelle chinoise, les associations africaines de guérisseurs traditionnels). Elle est moins courante en Amérique latine (Bochaton, 2015; « WHO | WHO traditional

medicine strategy », 2018). De même, nous avons observé plus d'essais précliniques *in vivo* en Afrique et en Asie (58,1 et 60,0% respectivement) alors qu'en Amérique latine, les études *in vitro* sont plus fréquentes (60,0%), ce qui suggère que les recherches portant sur la pharmacopée en Amérique latine sont plus récentes. La qualité des études est plus élevée en Amérique latine en raison de l'utilisation d'indicateurs quantitatifs (62,5 % des rapports d'utilisation) deux à trois fois plus fréquemment qu'en Afrique et Asie (respectivement 21,9 et 26,6 %). L'intégration de la médecine traditionnelle dans le système de soins de santé pourrait encourager des études de plus haut niveau de preuve.

III.1.4.3. Aspects culturels de l'épilepsie

Shorvon & Farmer, 1988 ont rassemblé des études socioculturelles dans les pays en développement pour rapporter les causes perçues de l'épilepsie : les croyances surnaturelles (par exemple briser un tabou, visiter des lieux dangereux), les facteurs environnementaux (le climat, les phases de la lune), les affections physiques (le paludisme, les coups administrés sur la tête ou autres accidents) et les déterminants psychologiques (la colère, la culpabilité, l'anxiété) ont été mentionnés en Afrique (Nigeria, Kenya), en Asie (Inde) et en Amérique latine (Equateur). Les Incas distinguaient différents types de crises épileptiques ; le grand mal était décrit comme "battements de cœur" et "refroidissement". Les symptômes du petit mal étaient "la vision qui s'obscurcit" et un "arrêt du comportement". Enfin, la "folie explosive" semblait décrire les crises partielles complexes. Dans de nombreux pays, l'étiologie de la maladie s'explique le plus souvent par des causes mystiques ; c'est le résultat de la punition des dieux ou des ancêtres décédés (Burneo, 2003). Dans une étude menée au Pérou, l'épilepsie a été perçue comme étant causée par des problèmes émotionnels (25% des cas), la neurocysticercose (18%), l'hérédité et la sorcellerie pour respectivement 16 et 15% des personnes épileptiques (Auditeau et al., 2018). Plus récemment, en Asie, la majorité des PVE ne connaissaient pas l'étiologie de leur maladie (18%) alors que 16% citaient les traumatismes crâniens et 14% la fièvre. Cette grande variété de croyances peut être corrélée avec la grande diversité des remèdes thérapeutiques utilisés, qui sont discutés dans la partie suivante « considérations ethnopharmacologiques ».

III.1.4.4. Considérations ethnopharmacologiques

La plupart des participants aux enquêtes ethnopharmacologiques étaient des guérisseurs traditionnels en Asie et en Amérique latine, tandis que les chefs de village étaient plus souvent interviewés en Afrique. Plusieurs explications peuvent être fournies ; tout d'abord, la méthodologie de sélection des échantillons n'était pas la même selon les études. En effet, certaines études ont utilisé des échantillons aléatoires (Mallik et al., 2012; Sharma et al., 2013) alors que d'autres études ne l'ont pas fait. De plus, en Afrique, les chefs de village

étaient tour à tour les conseillers, les médiateurs, les protecteurs spirituels et également les guérisseurs traditionnels (Zuma et al., 2016). Les guérisseurs traditionnels en Afrique étaient plus réticents à répondre à ce type d'enquêtes : une étude réalisée en Afrique de l'Est a montré que lorsqu'il s'agissait de rassembler des sujets, les chercheurs étaient rarement impliqués dans le travail consistant à inciter les villageois à participer, préférant s'en remettre aux chefs de village (Graboyes, 2010).

En Afrique, les feuilles et les racines étaient principalement utilisées dans la même proportion (39,2% et 34,9% respectivement) sous forme de décoction (54,7%) tandis qu'en Amérique latine, les feuilles (51,2%) et d'autres parties de plantes (fruits, tiges, rhizomes, bulbes, fleurs et graines pour 34,1%) étaient consommées sous diverses formes : décoction (38,2%), infusion (29,4%) et macération (26,5%). Cette plus grande variabilité d'utilisation pourrait refléter une plus grande propension à l'expérimentation. En Asie, les racines et autres parties d'espèces étaient principalement utilisées (respectivement 24,1% et 47,3%) sous forme de poudre sèche ou de décoction (22,6% et 20,5% respectivement), reflétant une tendance à utiliser des remèdes plus "élaborés". La voie orale était principalement employée dans les trois continents, mais davantage en Asie ($p=0,0128$). Les différences entre les parties de plantes utilisées et le mode de préparation selon les continents pourraient s'expliquer par des différences culturelles (Chon et al., 2009).

III.1.4.5. Discussion ethnopharmacologique

La discussion qui suit porte sur les espèces classées par ordre décroissant d'utilisation ; *Acorus calamus* L. et *Bacopa monnieri* (L.) Wettst. en tête puis sur les rapports d'évaluation (*Leonotis leonurus* (L.) R.Br., *Uncaria rhynchophylla* (Miq.) Miq. ex Havil. et *Calotropis gigantea* (L.) Dryand. étant les espèces les plus testées en préclinique). Si l'on combine les résultats ethnopharmacologiques et des études d'évaluation précliniques, quatre autres espèces émergentes ont fait l'objet d'études ethnopharmacologiques et précliniques (*Ricinus communis* L., *Asparagus racemosus* Willd. et *Rauvolfia serpentina* (L.) Benth. ex Kurz).

Acorus calamus L. (Acoraceae)

Acorus calamus L. est une herbacée cultivée originaire d'Asie. Les données de deux études ethnopharmacologiques ont été recueillies et une étude a évalué *in vivo* l'activité anticonvulsivante de l'espèce. Deux études ont fait état d'autres activités sur le système nerveux central (traitement de la douleur et des maux de tête, activité anxiolytique). Les rhizomes ont été utilisés dans le traitement de l'épilepsie dans les communautés indiennes (Rajput et al., 2013.; Sharma et al., 2004; Sharma et al., 2012) sous forme de poudre, pâte et décoction selon les régions. Dans une région de l'Inde, l'Uttarakhand, il est mélangé avec du *Selinum vaginatum* C.B. Clarke et de la poudre de *Paeonia emodi* Royle et donné à

raison de 1 demi cuillère à café deux fois par jour. De même, il peut être mélangé avec des feuilles de *Ricinus communis* L. et *Caesalpinia mimosoides* Lam. au sein d'une communauté du Kerala. La voie orale a été utilisée dans tous les cas dans le cadre d'un traitement quotidien. Deux indicateurs quantitatifs, la valeur d'usage (UV) et le niveau de fidélité (FL), ont été mentionnés. Des questionnaires avec 91 guérisseurs traditionnels appartenant à trois communautés indigènes, des guérisseurs traditionnels religieux, des personnes âgées, des prêtres, des femmes au foyer, des villageois, des chefs de village, des médecins ayurvédiques, des agriculteurs et des bergers ont été réalisés par le biais d'entretiens individuels ou de groupes de discussion (Sharma et al., 2013; Sharma et al., 2004). Dans l'étude *in vivo*, des extraits alcooliques et des huiles essentielles ont été évalués avec le modèle pentenyltétrazole (PTZ) et les crises provoquées par électrochocs (MES). Les extraits méthanoliques et l'huile essentielle étaient protecteurs contre les convulsions, mais les constituants actifs, α et β asarone, ont été identifiés comme présentant des effets toxiques, y compris des effets mutagènes et génotoxiques. Bien qu'*Acorus calamus* L. soit l'espèce la plus citée dans notre revue, la toxicité des α et β asarone limite son utilisation thérapeutique. D'autres recherches sont donc nécessaires pour assurer la sécurité de cette herbe médicinale, et les variétés "asarone free" devraient être préférées comme le rapportent Sharma et collaborateurs.

Bacopa monnieri (L.) Wettst. (Plantaginaceae)

Bacopa monnieri (L.) Wettst. est une espèce herbacée, cultivée et pantropicale des zones humides. Les données de quatre études ethnopharmacologiques ont été recueillies et deux études ont évalué *in vivo* l'activité anticonvulsivante de l'espèce. Deux études ont fait état d'autres activités sur le système nerveux central (activité antipsychotique et stimulant de la mémoire). Les feuilles ont été utilisées dans le traitement de l'épilepsie dans 10 communautés indiennes (Poonam & Singh, 2009; Shanmugasundaram et al., 1991; Sharma et al., 2013) et dans une communauté égyptienne de la région du Sinaï (Eissa et al., 2013). La décoction, le jus et la poudre étaient utilisés en Inde, selon les régions, tandis qu'en Egypte l'infusion était consommée. La voie orale a été utilisée dans tous les cas dans le cadre d'un traitement quotidien. Les indicateurs quantitatifs, UV et FL, ont été mentionnés trois fois. Des semi-questionnaires avec 700 informateurs (Eissa et al., 2013), des enquêtes auprès des guérisseurs traditionnels et des populations locales (Poonam & Singh, 2009) ; et 91 guérisseurs traditionnels de 3 communautés différentes (Sharma et al., 2013) ont été réalisés. Dans les deux études *in vivo*, des extraits éthanoliques et aqueux de feuilles ont été évalués sur le PTZ, la pilocarpine, les MES et les crises aiguës induites par la strychnine. Des tests électrophysiologiques et neurologiques ont également été effectués sur une période de 3 mois. Les extraits ont empêché l'apparition des crises et ont fourni une

protection à l'EEG aussi efficace que le diazépam. Aucune étude de toxicité n'était disponible dans les documents examinés. Dans l'ensemble, *Bacopa monnieri* (L.) Wettst. présente un effet bénéfique sur les déficits comportementaux associés à l'épilepsie (en particulier sur la mémoire et les effets cognitifs), ce qui suggère un rôle de complément dans le traitement de l'épilepsie et dans la prise en charge des effets secondaires des AEs (Mathew et al., 2010). D'autres recherches devraient être effectuées pour élucider son mécanisme d'action et confirmer son rôle de traitement complémentaire chez les PVE.

Leonotis leonurus (L.) R.Br. (Lamiaceae)

Leonotis leonurus (L.) R.Br. est une plante herbacée africaine du sud cultivée (ornementale pantropicale). Les données de quatre études pharmacologiques ont été rapportées. Une étude a fait état d'une autre activité sur les maux de tête.

Les feuilles, les racines et les bulbes ont été évalués dans 3 études *in vivo* (Bienvenu et al., 2002; Fennell et al., 2004; Risa et al., 2004) et 2 études *in vitro* (Risa et al., 2004). Les feuilles ont été administrées en fumigation en Afrique du Sud pour traiter l'épilepsie. Des extraits éthanoliques et aqueux ont été évalués sur 4 modèles (PTZ, picrotoxine, bicuculline, NMDA) et un test de liaison au récepteur GABA a été effectué sur l'extrait éthanolique. Le diazépam et le phénobarbitone ont été utilisés comme témoins positifs. Il n'y a pas de liaison au récepteur GABA-A mais certainement un effet indirect via les canaux chlorure, ce qui augmente la protection contre les crises et prolonge la latence des crises dans les modèles PTZ, picrotoxine et NMDA. Aucune étude de toxicité n'était disponible dans les documents examinés. Bien que *Leonotis leonurus* (L.) R.Br. présente une activité anticonvulsivante intéressante, ses effets psychoactifs (également connus sous le nom d'effet « cannabis-like ») et sa toxicité à long terme (rapportée par ailleurs) montrent que d'autres recherches devraient être effectuées pour évaluer la sécurité de cette espèce (Nsuala et al., 2015).

Uncaria rhynchophylla (Miq.) Miq. ex Havil. (Rubiaceae)

Uncaria rhynchophylla (Miq.) Miq. ex Havil. est une liane asiatique sauvage. Nous avons trouvé des données de trois études pharmacologiques dans la littérature (Hsieh et al., 1999a; Hsieh et al., 1999b; Hsieh et al., 2009). Les extraits alcooliques ont été évalués sur des modèles *in vitro* (mesure des taux de peroxyde lipidique) et *in vivo* (kaïnate, enregistrements des EEG et EMG). La carbamazépine a été utilisée comme témoin positif. Il y a un effet dépendant de la concentration sur la diminution des lipides peroxydés qui contribuent aux dommages oxydatifs. Les effets sur la protection contre les crises et la latence des crises ont été observés à partir de 500 mg/kg. La diminution de l'amplitude du potentiel d'action du neurone pyramidal à l'EEG, la diminution de la mort neuronale et la modification de l'expression des cellules gliales par un mécanisme impliquant une

prolifération gliale ont été notées. La protéine impliquée dans la prolifération gliale et dont le niveau a diminué avec les extraits d'*Uncaria rhynchophylla* (Miq.) Miq. ex Havil. a déjà été identifiée. Aucune étude de toxicité n'était disponible dans les documents examinés. Dans l'ensemble, le manque de données pharmacologiques et toxicologiques concernant l'utilisation d'*Uncaria rhynchophylla* (Miq.) Miq. ex Havil. dans le traitement de l'épilepsie appelle à une meilleure évaluation de cette espèce (Ndagijimana et al., 2013).

Calotropis gigantea (L.) Dryand. (Apocynaceae)

Calotropis gigantea (L.) Dryand. est une espèce herbacée sauvage pantropicale. Trois études pharmacologiques et une étude ethnopharmacologique ont fourni des données sur l'utilisation de cette plante (Kadiyala et al., 2013; Sharma et al., 2013). L'infusion de fleurs a été utilisée pour la prévention des crises dans 3 communautés différentes de guérisseurs traditionnels de l'Inde. Les feuilles, les racines écrasées et les tiges de *Calotropis gigantea* ont été évaluées *in vivo* sur des modèles d'épilepsie (PTZ et MES). La phénytoïne a été utilisée comme témoin positif. On a observé une diminution du nombre, de la durée des crises et une augmentation de leur latence. Aucune toxicité n'a été observée avec les doses utilisées dans l'étude. *Calotropis gigantea* (L.) Dryand. présente des preuves *in vivo* de l'activité anticonvulsivante, cependant des études toxicologiques indiquent que certaines parties de la plante (latex et fruits) sont toxiques (Kadiyala et al., 2013). Par conséquent, d'autres recherches devraient se concentrer sur la toxicité subaiguë et chronique des fleurs, feuilles, racines, tiges utilisées pour traiter l'épilepsie.

Ricinus communis L. (Euphorbiaceae)

Ricinus communis L. est une plante herbacée largement répandue dans le monde et cultivée. Les données de cinq études ethnopharmacologiques ont été recueillies et une étude a évalué l'activité anticonvulsivante *in vivo* de l'espèce. Une étude a exploré le traitement de la fièvre et des maux de tête.

Les feuilles ont été employées dans le traitement de l'épilepsie dans des communautés indiennes (Purkayastha et al., 2007; Sharma et al., 2013) et dans des communautés sahariennes (Hammiche & Maiza, 2006). L'infusion de feuilles, la décoction et la poudre ont été utilisées selon les régions. Dans une région de l'Inde, la communauté du Kerala, les feuilles peuvent être mélangées avec des feuilles de *Ricinus communis* L. et *Caesalpinia mimosoides* Lam. La voie orale a été utilisée dans tous les cas dans le cadre d'un traitement quotidien. Trois indicateurs quantitatifs ; l'UV, la FL et le nombre total de rapports d'usage ont été mentionnés. Des questionnaires avec 60 personnes dont 20 guérisseurs traditionnels, 5 chefs de village, 10 femmes, 25 personnes âgées (Purkayastha et al., 2005) ainsi que des entretiens avec 91 guérisseurs traditionnels de 3 communautés autochtones,

des entretiens formels avec un échantillon aléatoire et un suivi (Sharma et al., 2013) et des entretiens avec des guérisseurs traditionnels (Hammiche et Maiza, 2006) ont été réalisés dans le cadre d'études ethnopharmacologiques. Dans l'étude *in vivo*, les extraits alcooliques ont été évalués sur le pentenyltétrazole et les crises induites par électrochocs ; les extraits éthanoliques protégeaient contre les crises épileptiques. Aucune étude de toxicité n'était disponible dans les documents examinés, mais on sait que cette espèce contient la ricine hautement toxique que l'on trouve surtout dans les semences de *Ricinus communis* L. Bien que celles-ci ne soient pas utilisées pour le traitement de l'épilepsie dans les documents examinés, un autre composé toxique, la ricinine, a été identifiée dans d'autres parties de la plante, y compris les feuilles (Worbs et al., 2011). Ce composé est connu pour provoquer des crises convulsives et est utilisé comme modèle chimique de crises (Ferraz et al., 2000). Dans l'ensemble, la présence de composés toxiques chez cette espèce devrait être prise en compte avant d'employer cette plante pour la médecine traditionnelle, et d'autres études devraient être effectuées pour évaluer en particulier la toxicité des feuilles.

Asparagus racemosus Willd. (Asparagaceae)

Asparagus racemosus Willd. est une plante herbacée sauvage largement répandue dans les régions pantropicales. Les données de quatre études ethnopharmacologiques ont été recueillies et une étude a évalué les rapports d'usage par les communautés et l'activité anticonvulsivante *in vivo* de l'espèce. Une étude a fait état d'une autre activité sur le système nerveux central (paralyse). Les racines et rhizomes ont été utilisés dans le traitement de l'épilepsie dans 3 communautés indiennes (Mallik et al., 2012 ; Sharma et al., 2012, Sharma et al., 2013). La décoction de racines a été employée dans une des communautés, tandis que dans un autre village, la poudre sèche et le jus ont été consommés. La voie orale a été utilisée dans tous les cas. La poudre et la décoction étaient prises deux fois par jour pendant un mois. Cinq indicateurs quantitatifs ; l'UV, la FL, la fréquence relative des rapports d'usage, l'importance relative et l'indice culturel ont été mentionnés. Des enquêtes auprès de 91 guérisseurs traditionnels de 3 communautés différentes, des entretiens formels avec la population locale et les personnes âgées (Sharma et al., 2013) ainsi que des enquêtes auprès des guérisseurs traditionnels, chefs de village, guérisseurs religieux, PVE et femmes au foyer (Mallik et al., 2012) et des entretiens semi-structurés avec 84 informateurs (chefs de village, guérisseurs traditionnels, guérisseurs religieux, agriculteurs entre 45 et 70 ans) (Sharma et al., 2012) ont été réalisés. Dans l'étude *in vivo*, des extraits méthanoliques et aqueux de racines ont été évalués sur le PTZ et les MES. Les extraits offrent une protection contre les convulsions mais aucune étude de toxicité n'était disponible dans les documents examinés, et la plupart des études toxicologiques réalisées sur *Asparagus racemosus* Willd.

ont prouvé l'innocuité à long terme de l'espèce (Singh, 2016). D'autres études devraient être menées pour mieux comprendre son mécanisme d'action dans le traitement de l'épilepsie.

Rauvolfia serpentina (L.) Benth. ex Kurz (Apocynaceae)

Rauvolfia serpentina est un arbuste tropical cultivé. Les données de quatre études ethnopharmacologiques ont été recueillies et une étude a évalué les rapports d'usage par les communautés et l'activité anticonvulsivante *in vivo* de l'espèce. Un travail a fait état d'autres activités pouvant concerner le système nerveux central (troubles nerveux, traitement de l'insomnie et antivenimeux). La poudre de racines a été utilisée dans le traitement de l'épilepsie dans cinq communautés indiennes (Poonam & Singh, 2009 ; Sharma et al., 2013). La voie orale était utilisée deux fois par jour. Trois indicateurs quantitatifs : l'UV, la FL et le pourcentage de rapports d'usage ont été mentionnés. Des questionnaires avec 91 guérisseurs traditionnels, prêtres, femmes, agriculteurs, personnes âgées et habitants (Poonam & Singh, 2009) ainsi que des observations et des groupes de discussion avec des personnes âgées, des guérisseurs traditionnels et des personnes ayant des connaissances sur les plantes de 60 villages (Sharma et al., 2013) ont été réalisés dans le cadre d'études ethnopharmacologiques. Dans une étude *in vivo*, l'extrait aqueux a été évalué sur des modèles de pentenyltétrazole et de strychnine. Les extraits offrent une protection contre les convulsions mais aucune étude de toxicité n'était disponible dans les documents examinés. *Rauvolfia serpentina* (L.) Benth. ex Kurz contient le fameux composé actif, la réserpine, qui a été découvert à partir de cette espèce en 1952. Bien qu'il ait été prouvé qu'il possède une activité anticonvulsivante chez l'homme, les nombreux effets secondaires de ce composé ont réduit son utilisation dans le traitement des comorbidités de l'épilepsie (Dey & Pandey, 2014)

Si on considère la convergence d'usage des différentes espèces, elle est faible ; seules 2 espèces ont été signalées plus de 10 fois. Cela pourrait s'expliquer en partie par l'étendue de la zone étudiée et la différence d'écosystèmes entre les pays. Il est intéressant de noter que dans la même zone d'étude (communautés rurales du Pérou), nous avons observé une forte convergence d'utilisation de certaines plantes très répandues comme *Valeriana officinalis* L., *Myristica fragrans* Houtt. et *Melissa officinalis* L. (Auditeau et al., 2018). Ces plantes, qui ne sont pas endémiques du Pérou, pourraient être utilisées car une réelle efficacité a été observée. Dans ce contexte, il serait intéressant de fournir une évaluation pharmacologique de ces espèces afin de sensibiliser, si une activité est démontrée, les médecins et les guérisseurs traditionnels, qui sont le plus souvent les premiers acteurs locaux consultés en cas d'épilepsie (60,5% des PVE au Pérou avaient déjà utilisé des remèdes à base de plantes pour le traitement de l'épilepsie).

De plus, nous avons noté une convergence d'utilisation particulièrement intéressante pour une espèce qui a été trouvée sur 3 continents différents : *Cassia fistula* L. Les graines de cette espèce ont été utilisées comme décoction dans le nord du Pérou, en Tanzanie et en Inde. Pour cette même espèce, il serait intéressant de comparer des facteurs écologiques tels que les facteurs environnementaux (humidité, température, lumière et nutriments) qui pourraient influencer les caractéristiques de l'espèce et les spécificités (par exemple la quantité et la qualité des constituants actifs).

III.1.4.6. Approches pharmacologiques

Les traitements traditionnels se réfèrent à l'utilisation d'espèces à l'état brut ou de dérivés de plantes à des fins thérapeutiques et qui ont été utilisés par les herboristes et les communautés indigènes pour traiter les maladies pendant des siècles. La plupart des données précliniques sur les traitements traditionnels employés dans le contrôle des crises d'épilepsie ont été obtenues sur des modèles animaux peu prédictifs (crises induites par des agents chimiques ou des électrochocs).

Ces données ont été obtenues principalement sur des modèles de crises *in vivo* (81,6 %) induites par des agents chimiques pour 80,2 % des rapports d'évaluation (pentenyltétrazole, strychnine, picrotoxine, pilocarpine, isoniazide ou bicuculline) ou des électrochocs (maximal electroshock seizures) pour 19,8 % des rapports d'utilisation. Ces modèles ont une action sur le système de neurotransmetteurs ; les techniques les plus répandues agissent sur le système GABAergique (59,2%), avec des composés utilisés comme inhibiteurs de la GABA transaminase ou comme agonistes des récepteurs du GABA-A ou augmentant l'ouverture des canaux chlorure sur le récepteur GABA-A des benzodiazépines (Nsour et al., 2000). D'autres modèles plus récents, parmi lesquels on peut mentionner le modèle d'épilepsie du lobe méso-temporal (MTLE) (Depaulis & Hamelin, 2015; Duveau et al., 2016), qui reproduit la plupart des caractéristiques électrophysiologiques et histopathologiques de l'épilepsie du lobe temporal humain, et le modèle de rats GAERS, qui est un modèle d'épilepsie généralisée similaire aux absences observées chez l'homme et le modèle du rat neurocysticercose généré par l'injection intracérébrale du *Taenia solium*, conduisent à des crises convulsives (Verastegui et al., 2015). Ces modèles représentent les formes d'épilepsie étudiées en clinique pour le développement de nouveaux AEs mais dans notre étude, nous n'avons trouvé aucune espèce végétale évaluée sur ce type de modèles.

Un plus grand nombre d'extraits aqueux est évalué dans les études *in vivo*, afin de reproduire la préparation des remèdes traditionnels qui sont en général à base d'eau (49,5% de décoctions ou infusions) plutôt que de vin (5,0% de macérations alcooliques). Sur 149

rapports d'évaluation pour les études précliniques, seulement 24,8 % ont fourni des études de toxicité et un seul rapport a fourni des données concernant la sécurité d'emploi à long terme avec des études de génotoxicité et de mutagénicité.

Dans les essais précliniques, les chercheurs testent les espèces une à une et tentent d'isoler une seule molécule. Cependant, le point commun entre l'ensemble des études ethnopharmacologiques est que les remèdes à base de plantes ne sont pas constitués d'une seule espèce végétale mais d'un mélange de plusieurs espèces. Les essais proposés ne reflètent pas la réalité du terrain et sont basés sur des méthodes similaires à celles utilisées pour les médicaments antiépileptiques. La pertinence de l'utilisation de tels modèles dans l'évaluation des remèdes traditionnels est donc remise en question (Bodeker & Kronenberg, 2002).

Des travaux récents montrent que *Cannabis sativa* (Massot-Tarrús & McLachlan, 2016) et *Huperzia serrata* (Gersner et al., 2015) peuvent contribuer à la prise en charge de l'épilepsie en améliorant la latence des crises et la protection contre les crises grâce à l'interaction avec les récepteurs GABA et NMDA. Cela suggère que l'utilisation de la phytothérapie comme traitement de l'épilepsie est biologiquement plausible.

Pour confirmer et valider l'utilisation de *Cannabis sativa* dans certaines formes d'épilepsie réfractaire de l'enfant et du jeune adulte, une étude interventionnelle ouverte (Devinsky et al., 2016) a été réalisée afin d'établir si l'ajout de cannabidiol aux schémas antiépileptiques existants serait sécuritaire et toléré. Les résultats montrent que la réduction médiane des crises mensuelles d'épilepsie motrice était de 36,5 %. Des essais contrôlés randomisés sont nécessaires pour caractériser le profil d'innocuité et l'efficacité réelle du cannabidiol.

III.1.5. Conclusion

L'épilepsie est une pathologie connue, et la médecine traditionnelle est utilisée comme un pilier des soins de l'épilepsie en raison de sa capacité à prendre en compte les facteurs comportementaux, nutritionnels, psychologiques et sociaux (Lee et al., 2005).

Pour cette raison, l'intégration des MAC dans les systèmes de santé nationaux, la promotion de l'efficacité, de la qualité, de la sécurité de ces médecines et l'augmentation de la disponibilité et de l'accessibilité de ces traitements de l'épilepsie, font partie des stratégies de l'OMS pour 2014-2023. De nos jours, il n'y a pas assez de preuves pour conclure que les espèces avec une plus grande convergence d'utilisation sont bénéfiques pour les patients souffrant d'épilepsie. Les essais inclus dans cet état de l'art étaient de qualité

méthodologique différente (données d'essais précliniques *versus* données ethnopharmacologiques), ce qui rend la comparaison difficile.

Dans ce présent travail de synthèse, parmi les 351 espèces signalées comme possédant une activité anticonvulsivante :

- a) Aucune plante n'a fait l'objet d'essais cliniques,
- b) Le criblage préliminaire de l'activité anticonvulsivante sur les extraits bruts a été effectué sur 107 plantes. Ces plantes devraient être étudiées en vue d'isoler les constituants actifs et leur mode d'action,
- c) Le mécanisme d'action potentiel a été signalé pour 125 plantes,
- d) Des constituants chimiques responsables de l'activité anticonvulsivante ont été identifiés pour 8 plantes.

L'OMS a pour perspective l'intégration des pratiques de soins traditionnelles dans la biomédecine. Compte tenu de nos résultats, l'importance des MAC dans la prise en charge de l'épilepsie devrait être mesurée pour, si l'évaluation est concluante, être reconnue afin de contribuer à l'élaboration de politiques de santé pour une meilleure prise en charge des PVE dans le monde. En effet, l'identification des espèces végétales et leur criblage sur des modèles *in vivo* de rongeurs épileptiques peut conduire à formuler des recommandations stratégiques et à décider s'il serait pertinent ou non de développer une phyto-médication, plus personnalisée et avec moins d'effets secondaires. De plus, les médecines traditionnelles ne sont pas seulement basées sur l'utilisation de plantes mais sur l'utilisation de rituels et de restrictions alimentaires qu'il serait intéressant d'explorer. Les recommandations stratégiques permettraient de mettre en place des campagnes d'information portées par les guérisseurs traditionnels et les médecins. Une meilleure gestion des crises épileptiques et l'amélioration de la qualité de vie des PVE devraient réduire la stigmatisation associée à l'épilepsie.

L'identification des extraits de plantes à fort potentiel antiépileptique devrait être en outre réalisée par des modèles appropriés de crises (modèles *in vivo* de crises chroniques avec une meilleure prédictibilité), en utilisant les protocoles qui permettent la validation de l'activité antiépileptique des AEs. Les extraits prometteurs devraient être analysés de manière approfondie pour identifier et caractériser les constituants actifs. Après validation de l'usage des plantes sélectionnées, les composés actifs pourraient être protégés et brevetés en accord avec la convention de Nagoya sur la biodiversité.

Enfin, il serait intéressant de fournir de nouveaux modèles d'épileptogénèse, en particulier pour étudier l'épilepsie associée aux parasites et à l'inflammation comme la neurocysticercose (Nash et al., 2008).

Des études spécifiques, d'ordre ethnopharmacologique et épidémiologique ont été menées au Laos et au Pérou pour répondre à notre second objectif spécifique qui était de déterminer la place de la phytothérapie dans l'itinéraire thérapeutique des Personnes Vivant avec l'Épilepsie. Nous présenterons dans la partie suivante l'étude réalisée au Pérou.

III.2. Travaux ethnopharmacologiques et épidémiologiques au Pérou : approche complète de la place de la phytothérapie dans la prise en charge de l'épilepsie

III.2.1. Contexte de l'étude

III.2.1.1. Quelques données géographiques, démographiques et économiques

Le Pérou est un pays d'Amérique du Sud, bordé à l'ouest par l'océan Pacifique et ayant des frontières avec la Colombie, l'Équateur, la Bolivie, le Brésil et le Chili. Il est d'une superficie de 1 285 220 km² et est découpé en différentes zones ; une zone montagneuse ou sierra dans la partie centrale du pays avec la Cordillère des Andes et de hauts plateaux, une zone côtière désertique avec quelques vallées fertiles le long des rivières et enfin une zone de forêt tropicale à l'est qui fait partie de l'Amazonie. Le climat est donc tropical dans la zone amazonienne mais désertique et très sec dans la zone Pacifique. Nous avons travaillé dans cette dernière zone, dans la région de Tumbes, au nord du pays (Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères, 2018).

Concernant l'économie du Pérou, le taux de croissance était de 3,7% en 2018 (FMI) avec un PIB de 211 milliards de dollars qui le place au 49^{ème} rang mondial (« Banque mondiale », 2018). La richesse est fortement concentrée sur les secteurs de la mine (plus de 50 % des exportations, principalement avec le cuivre), de l'agriculture et de la pêche. Le PIB par habitant est de 6200 USD, ce qui reste assez élevé, mais les chocs exogènes ont freiné l'activité économique ; le phénomène climatique « El niño » a provoqué des dégâts considérables (destruction de routes, habitations, cultures, etc.) et le scandale de corruption « Lava Jato », qui s'est répandu du Brésil au Pérou, a de lourdes conséquences sur les grands projets d'infrastructures. Au Pérou, 20,7 % des habitants vivent en dessous du seuil de pauvreté national.

La Chine (17% des exportations), les États-Unis et la Suisse sont les principaux investisseurs au Pérou. Les principaux fournisseurs sont également la Chine et les États-Unis avec 18% des importations chacun, suivis par le Brésil qui fournit 6% des marchandises.

La population de 31,1 millions d'habitants s'accroît de 1,1% par an. Elle est essentiellement constituée d'une population métisse, mélange entre les civilisations pré-incas, les espagnols, les créoles, les amérindiens, les africains et une petite communauté asiatique. La religion

catholique est dominante (85%), suivie des évangélistes (estimés à 10% de la population). Le taux d'alphabétisation est de 94% pour les personnes âgées de plus de 15 ans. L'espérance de vie est de 74,6 ans avec une mortalité infantile de 16 pour 1000 habitants et une population relativement jeune avec plus de 30% de moins de 15 ans. La population est essentiellement rurale avec une densité de 24 habitants au km².

III.2.1.2. Zones d'étude

La région de Tumbes, où se situe notre zone d'étude, est une région côtière du nord-ouest du Pérou et du sud-ouest de l'Équateur. En raison de sa situation à proximité de l'équateur, la région jouit d'un climat chaud. Le nom "Tumbes" proviendrait soit de Tumpis, un groupe de peuples autochtones de la région, soit du mot Tumbos, une espèce de *Passiflora* qui abondait dans la région, soit du nom du cacique Tumba, dont le fils a fondé et peuplé la région. Quatre zones peuvent être définies dans la région : le delta des rivières Tumbes et Zarumilla, une plaine alluviale au nord de la rivière Tumbes avec des ravins secs et peu profonds, d'anciennes terrasses qui ont été fortement érodées dans la région de Máncora, et la chaîne de montagnes Amotape à l'est et au sud. Le delta de la rivière Tumbes est peu profond, et quand la marée est basse, de petits bancs de sable apparaissent, qui se couvrent de végétation de mangrove. Malgré sa petite superficie - c'est la deuxième région la plus petite du Pérou - Tumbes a une grande variété d'écosystèmes avec des mangroves, les forêts sèches de Tumbes-Piura et les seules forêts tropicales côtières du Pérou. Environ 50% du territoire de la région est couvert par trois zones naturelles protégées : le sanctuaire national de Manglares de Tumbes (qui fait partie des mangroves du golfe de Guayaquil-Tumbes), le parc national Cerros de Amotape et la réserve naturelle de Tumbes. Nous avons travaillé dans 36 villages localisés dans 2 districts ; le district de Tumbes sur la berge droite de la rivière Tumbes et le district Contralmirante Villar situé sur la marge gauche de la rivière. La zone d'étude est présentée sur la carte insérée dans l'article III.2.3.

III.2.1.3. Justification de l'étude

Ces travaux ont été réalisés au Pérou, pays pour lequel le fardeau de l'épilepsie est considérable (150 000 PVE estimés) et où nous avons pu mettre en place les moyens matériels et techniques pour réaliser ces enquêtes épidémiologiques et ethnopharmacologiques.

III.2.2. Méthodologie employée

Les études ethnopharmacologiques menées au Pérou et au Laos se sont déroulées comme explicité sur la figure 9.

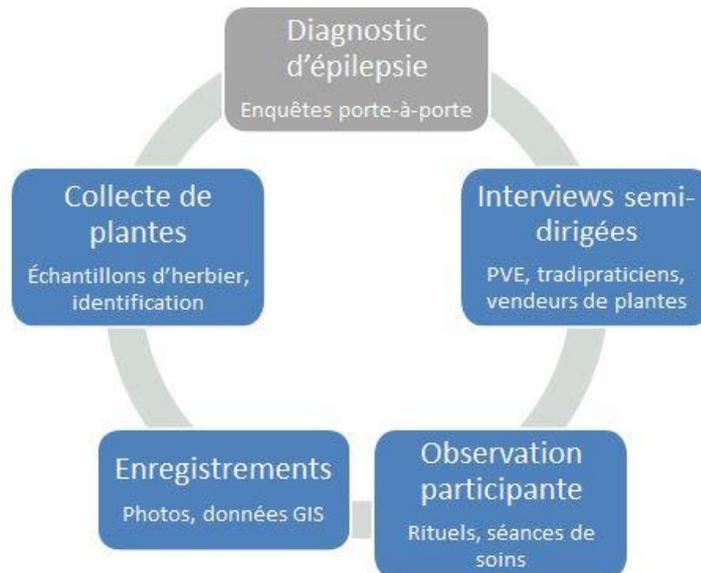


Figure 9 : Méthodologie générale des études de terrain

Nous allons détailler les différents éléments de la méthodologie, utilisés aussi bien dans le contexte péruvien que dans l'étude au Laos, présentée dans la partie III.3 Travaux ethnopharmacologiques et épidémiologiques au Laos.

III.2.2.1. Echantillonnage

- Taille de l'échantillon

Pour réaliser l'étude au Pérou, nous nous sommes appuyés sur une étude épidémiologique populationnelle du Centre de Santé Global (CSG) de Tumbes réalisée en 2006. Un échantillonnage exhaustif selon une approche porte-à-porte a été réalisé, permettant d'établir une liste des cas d'épilepsie confirmés (Moyano et al., 2014a). Il s'agissait de 218 patients épileptiques dans la zone de la rive droite, de 48 patients dans la zone des Casitas de la province de Tumbes, soit un total de 266 patients.

Que ce soit au Pérou ou au Laos, lors d'une première phase menée en population générale, tous les sujets inclus avaient été interrogés au cours d'une enquête neurologique constituée de 9 questions, outil validé pour le diagnostic d'épilepsie dans les populations rurales (Montano & Cysticercosis Working Group in Peru, 2005; Villarán et al., 2009). Cette enquête avait été appliquée par du personnel non médical, entraîné par le personnel du CSG et de l'IFMT. Les critères de diagnostic suivaient la définition de la Ligue Internationale Contre l'Epilepsie (LICE) : au moins deux crises non provoquées survenant à au moins 24 heures d'intervalle (Fisher et al., 2014). Si les sujets répondaient positivement à au moins une des 9 questions de l'enquête, l'histoire clinique neurologique du patient était collectée par un médecin généraliste. Les PVE ayant répondu positivement à la première enquête avaient été examinées par des médecins généralistes entraînés pour distinguer les cas suspects des cas non suspects d'épilepsie. Durant la troisième phase, les cas suspectés avaient été

évalués par un neurologue grâce à un entretien clinique identique à celui appliqué par les médecins généralistes, en aveugle. Les réponses à l'entretien clinique et la description des crises avaient permis une classification de la maladie en épilepsies partielles ou généralisées. Au Pérou, les cas confirmés avaient été invités à faire un prélèvement sanguin, afin de détecter la présence d'antigènes de *T.solium* par des techniques de western blot, ainsi qu'une tomographie.

Pour les tradipraticiens, il n'y avait pas d'information statistique ni de recensement régional ou national de la population. Le nom et l'adresse du tradipraticien étaient collectés *via* les PVE, puis l'enquête était appliquée aux tradipraticiens identifiés ayant donné leur accord de participation.

- Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion pour les Personnes Vivant avec l'Epilepsie étaient un âge supérieur à 2 ans, une vie dans la communauté depuis plus de 3 mois, et un diagnostic d'épilepsie confirmé par un neurologue. Le diagnostic de l'épilepsie a été posé après révision de l'histoire clinique du patient, la description précise des crises et l'évaluation neurologique. Le critère d'inclusion pour les tradipraticiens était d'exercer dans la zone d'étude.

III.2.2.2. Mise en place des enquêtes

- Formation des enquêteurs

L'enquête s'est déroulée du 12 juin 2015 au 4 juillet 2015. Préalablement à la mise en oeuvre, le projet a été présenté à la Direction Régionale de la Santé de Tumbes (DIRESA), afin d'établir une collaboration avec le personnel des centres de Santé des villages de la rive droite du fleuve Tumbes et du district de Casitas. Une formation d'une journée a été organisée au CSG afin d'expliquer les objectifs de l'étude et de former les enquêteurs à l'application du questionnaire. Un manuel MOF (Manuel d'Organisation et de Fonctions) s'adressant aux chercheurs et personnel participants a été rédigé en espagnol, reprenant chaque question et expliquant les objectifs de la question et les modalités de réponse (annexe 4).

Trois enquêteurs étaient chargés des entretiens. Les populations étudiées avaient été localisées sur la carte de la zone d'étude, découpée en secteurs, et chaque enquêteur était en charge d'un secteur. Les enquêteurs possédaient un code afin d'identifier les questionnaires remplis par chacun, élément important lors du contrôle qualité. Chaque entretien se déroulait de la manière suivante : présentation de l'enquêteur et de la structure (CSG), présentation de l'étude et de ses objectifs et explication des consentements éclairés.

Pour les personnes de moins de 18 ans, le consentement éclairé d'un des 2 parents et le consentement de l'enfant étaient nécessaires pour pouvoir appliquer l'enquête. Si la personne acceptait de participer, les consentements étaient signés par elle et l'enquêteur. Les PVE devaient être présents durant l'enquête, mais dans le cas où ils étaient dans l'incapacité totale ou partielle de répondre aux questions (âge ou incapacité mentale), l'entretien se faisait de manière mixte ou indirecte, avec l'aide d'un de leurs proches. Toutes les interviews étaient faites en espagnol en présence de l'investigateur principal.

- Validation des questionnaires

Les questionnaires, fournis en annexe 5, 6 et 7, ont été validés afin de pouvoir les utiliser dans le contexte social, culturel et linguistique de chaque pays. En effet, ces questionnaires ont d'abord été pensés en français, puis traduits en espagnol. La validation des questionnaires a été réalisée en deux étapes : la première au CSG et la seconde sur le terrain, dans les conditions d'enquête. Après chacune des étapes de validation, chaque question était révisée afin de s'assurer de sa bonne compréhension par la population cible et de l'adéquation de la réponse à l'objectif fixé pour cette question.

Les phases de validation ont permis d'améliorer la qualité des questions et des options de réponse proposées. Vingt-et-une modifications ont été effectuées : 2 pour correction linguistique, 3 pour difficultés de compréhension, 2 questions ajoutées, 2 questions modifiées par manque de précision initiale, 6 questions non pertinentes au vu de nos objectifs donc supprimées, 3 questions dont l'objectif a été revu et enfin 3 questions dont la formulation a été simplifiée. La durée de chaque enquête était relevée afin de pouvoir estimer les moyens nécessaires en termes de personnel à engager et de temps pour la mise en œuvre. La durée moyenne des entretiens était de 16,0 ($\pm 7,6$) minutes au CSG contre une durée de 20,3 ($\pm 10,8$) minutes sur le terrain (différence non significative). Sur le terrain, la durée des entretiens était très hétérogène, allant de 8 minutes pour la plus courte à 55 minutes pour l'interview la plus longue. Beaucoup de facteurs pouvaient allonger ce temps d'entretien ; souvent plusieurs membres de la famille donnaient leur avis sur les questions et les personnes enquêtées pouvaient être interrompues dans l'interview (travail, enfants, etc). Lorsque les personnes ne pouvaient citer de plantes, la durée de l'entretien était plus courte, et au contraire beaucoup plus longue dans le cas où des plantes étaient utilisées. Dans ce dernier cas, les personnes nous montraient les préparations employées ainsi que les plantes desquelles les remèdes étaient issus.

III.2.2.3. Collecte des données

Les données étaient collectées à l'aide d'un questionnaire de cinq pages en version papier. Chaque questionnaire a fait l'objet d'un double contrôle-qualité ; le premier par un des investigateurs principaux, afin de s'assurer de l'exhaustivité de l'information, et le deuxième contrôle qualité lors de la numérisation, par la personne chargée de la digitalisation. Dans le cas où des données étaient manquantes, l'enquêteur retournait sur le terrain pour collecter l'information. Pour numériser les données, une interface de digitalisation a été créée par un ingénieur informatique via un programme administrateur de base de données Microsoft Structured Query Language (SQL).

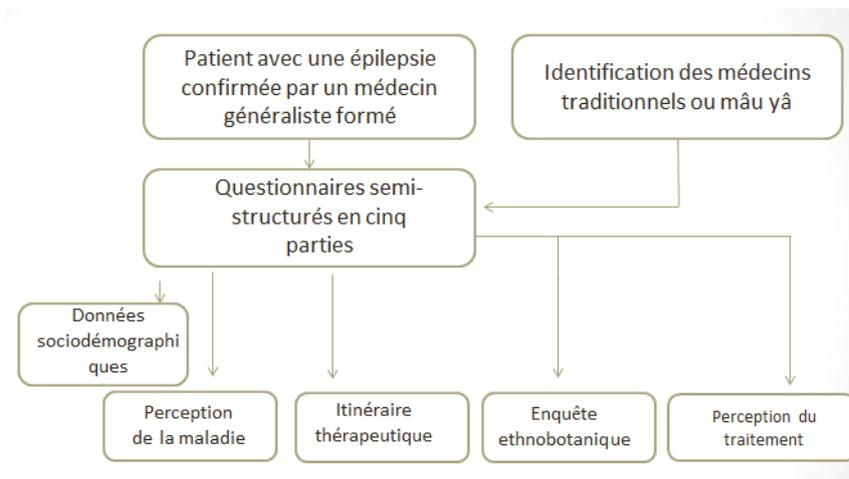


Figure 10 : Schéma récapitulatif des thèmes abordés lors des entretiens

- Données épidémiologiques

Durant la première phase de l'enquête, des données sociodémographiques ont été relevées : sexe, âge (estimé par les documents officiels de préférence ou donné par le patient ou sa famille), lieu de naissance (province, district), niveau d'éducation (sans éducation, primaire, secondaire, supérieur), activité professionnelle du patient (agriculteur, éleveur, ouvrier, commerçant, étudiant, sans profession, autres), mode de vie (seul ou en famille), état civil (célibataire, marié, concubin, divorcé, séparé, veuf), s'il a des enfants et la religion (catholique, bouddhiste, animiste, évangélique, sans religion, autres).

L'itinéraire thérapeutique retraçait l'utilisation actuelle et passée de plantes médicinales, en s'intéressant notamment aux premiers interlocuteurs des PVE pour leur problème d'épilepsie, au lieu de la consultation, au type de traitement (médicament utilisé et la dose journalière s'il s'agissait d'un traitement conventionnel / le nom du produit s'il s'agissait d'un remède naturel), à l'état du patient durant son traitement et enfin au statut du traitement (s'il a été arrêté et pour quelles raisons). Il était important de reconstituer la chronologie des

traitements, afin de répondre à l'objectif spécifique qui était d'étudier l'itinéraire thérapeutique des PVE.

La dernière partie était exclusive au questionnaire des PVE et permettait d'identifier l'échantillon des tradipraticiens (noms et adresses) des zones d'étude.

- Données ethnopharmacologiques

Afin d'identifier les espèces citées par les patients, tradipraticiens et vendeurs de plantes au cours de l'enquête, nous avons réalisé une collecte de plantes sur les marchés locaux - Mercado Modelo de Tumbes, Mercado Modelo de Chiclayo - ainsi que dans un bosquet humide à 1600 m d'altitude (Pampa minas, district de Canchaque, province de Huancabamba). Sur le terrain, il était demandé aux vendeurs des marchés et aux tradipraticiens, soit de désigner les espèces utilisées dans le traitement de l'épilepsie dont ils avaient connaissance, soit de nous aider à situer des espèces citées lors des questionnaires. Un biologiste nous accompagnait dans cette tâche.

Les noms de plantes ont été collectés auprès des patients, des tradipraticiens et des vendeurs de plantes qui ne connaissaient pas toujours les noms scientifiques des espèces végétales. Dans ces cas, les noms vernaculaires ont été relevés et sont présentés dans le tableau en annexe 8. Les données ethnopharmacologiques comprenaient les éléments botaniques caractérisant l'espèce végétale (parties de la plante, mode de préparation, quantités respectives utilisées), puis les données concernant son utilisation - déroulement de la consultation chez le tradipraticien, mode d'obtention du remède, quantité prescrite, voie d'administration, fréquence des prises, durée totale du traitement préconisée par le tradipraticien, conseils associés à l'utilisation et coût du traitement. Nous avons également cherché à évaluer la perception et les attentes du patient vis-à-vis de son traitement antiépileptique. La distinction entre les traitements médicamenteux, obtenus dans les centres de Santé et/ou dans les pharmacies, et le traitement à base de plantes que les patients ont pu obtenir par le biais des tradipraticiens a été faite.

Afin de réaliser notre herbier, les espèces ont été séchées puis imbibées d'alcool afin de faciliter la conservation. Tous les spécimens ont été enregistrés sous la collection « EA », initiales de l'investigateur, suivi d'un numéro attribué à chaque plante dans l'ordre chronologique de récolte. Il a ensuite été nécessaire de mener un travail d'identification.

III.2.2.4. Identifications botaniques

L'identification des échantillons d'herbier a été effectuée à l'Herbier National Truxillense (HUT, Universidad Nacional de Trujillo, Pérou) en collaboration avec le botaniste de l'herbarium. La nomenclature des familles, genres et espèces de plantes a été comparée à la nomenclature des bases de données Tropicos® et The Plant List®. L'échantillon d'herbier est présenté en annexe 9.



Figure 11 : Collecte de plantes à Pampas Minas, mai 2015



Figure 12 : Identification botanique, HUT, Trujillo, juin 2015



Figure 13 : Collecte de données avec un vendeur de plantes, Chiclayo, mars 2015

III.2.2.5. Analyses statistiques

Le logiciel statistique Stata version 12.0 (StataCorp, College Station, TX) a été utilisé pour l'ensemble des analyses statistiques. Les données ont été stockées *ad hoc*.

- Variables et codage

La variable « usage de plantes médicinales dans le traitement de l'épilepsie » utilisée pour répondre à l'objectif principal était catégorielle, nominale et dichotomique de type 'oui'/'non'. L'évènement d'intérêt, l'utilisation de plantes médicinales, était recueillie de manière précise, objective, standardisée (utilisation du même outil pour tous les patients) et datée. La prise de plantes médicinales était définie comme étant la prise au moins une fois au cours de la vie de tout remède à base de plantes, pour le traitement de la maladie « épilepsie ». Pour les variables quantitatives continues, les moyennes avec leurs écart-types ont été utilisées pour décrire la population d'étude. Pour les variables qualitatives, l'effectif et le pourcentage ont été calculés.

La question adressée aux PVE « **Pourquoi préférez-vous prendre le type de traitement que vous avez indiqué ?** » et les questions pour les tradipraticiens « **Comment avez-vous appris la médecine traditionnelle ?** », « **Pour vous, quels sont les symptômes de l'épilepsie ?** » étaient

ouvertes et nécessitaient une méthodologie d'analyse lexicale et sémantique. L'analyse lexicale était basée sur les occurrences sémantiques, ce qui a permis un codage (attribution d'une valeur quantitative) des notions les plus fréquemment citées, que nous avons transposées en modalités. Les transcriptions et le segment lexical de codage ont été stockés sous un format *ad hoc*. Ces questions ont ensuite été analysées comme des questions fermées à choix multiples en calculant les effectifs et pourcentages pour chaque modalité.

- Tests statistiques

Nous avons utilisé le test de Student pour la comparaison des moyennes. Dans le cas où les variances n'étaient pas homogènes et les échantillons indépendants, nous avons utilisé le test de Mann-Whitney. Pour la comparaison des pourcentages, nous avons effectué le test du Chi² d'indépendance et le test exact de Fisher lorsque l'effectif théorique était inférieur à 5. Les variables « efficacité du traitement » et « effets indésirables » étaient indépendantes et prenaient respectivement la valeur '0' pour un traitement efficace et sans effet indésirable, et '1' pour un traitement qui n'était pas efficace et avec un(des) effet(s) indésirable(s).

Le sexe, la religion, le niveau d'éducation, la situation professionnelle du patient ainsi que les étiologies de l'épilepsie citées par le patient ont été étudiés, afin de déterminer s'il y avait une différence significative de ces caractéristiques entre les patients utilisant les plantes et ceux n'en utilisant pas. Dans cette étude, l'âge a été considéré comme variable continue et nous avons aussi considéré la variable temporelle pour calculer le nombre d'années durant lesquelles le patient a vécu avec la maladie, en prenant : durée de la maladie = date de l'enquête – date de la première crise.

Préalablement à la comparaison de moyennes, nous avons adopté le test de normalité de Shapiro-Wilk et le test de comparaison des variances de Fisher. Pour la comparaison de pourcentages, les échantillons étaient indépendants et l'effectif théorique supérieur à 5. Le degré de significativité retenu pour l'ensemble des analyses a été préalablement fixé à 5% ($p < 0,05$).

III.2.2.6. Considérations éthiques

Lors des enquêtes de terrain, chaque participant et sa famille ont été informés de l'étude et ont donné leur consentement avant le début des entretiens. L'investigateur devait s'assurer que le patient avait compris la nature et les objectifs de l'étude. Lorsque cela était possible, un consentement écrit était obtenu. Pour les personnes illettrées, après présentation orale des objectifs de l'étude, le consentement était obtenu par apposition d'une empreinte digitale et associé à la signature, indispensable, d'un témoin majeur lettré. Pour les enfants de moins de 7 ans, la signature d'un des deux parents était requise. Pour les mineurs entre 7 et 17 ans, l'assentiment du mineur ainsi que l'accord d'un des deux représentants légaux étaient

indispensables. Les formulaires de consentement (annexe 10) comprenaient la description de l'objectif, le processus, les risques et bénéfices de la participation à l'étude. Le consentement original était remis au patient et une copie est conservée par les investigateurs principaux. Le même processus était appliqué aux tradipraticiens interrogés.

Les questionnaires d'enquête ont été soumis à approbation du Comité d'Ethique une fois les phases de validation terminées, et donc les outils définitifs établis. Le comité d'éthique de l'Université Péruvienne Cayetano Heredia supervisé par le Vice rectorat de Recherche et la Direction Universitaire de la Recherche, a approuvé le protocole de l'étude « Plantas Medicinales usadas en el Tratamiento de Epilepsia » (PMTEP) (annexe 11). Il a également été soumis et approuvé par le Comité de Protection des Personnes du sud-ouest et d'outre-mer 4 en France (annexe 12). La confidentialité des données était assurée par l'attribution à chaque patient d'un code auto-généré constitué de 12 caractères ; les 4 premiers caractères correspondaient aux premières lettres du nom et prénom, le cinquième caractère au sexe (lettre F ou M) et les 7 caractères suivants étaient des numéros aléatoires générés automatiquement. De plus, les données recueillies sont conservées dans une pièce avec un accès limité, selon les normes en vigueur de protection des personnes et de confidentialité.

Les investigateurs principaux avaient suivi une formation en Ethique et Investigation (CITI program) dispensée par l'Université de Miami. De plus, un dossier Clinical Research Form (CRF) ou formulaire d'investigation clinique comprenant toutes les informations relatives aux investigateurs principaux, à la documentation de l'étude, aux protocoles, aux comités d'Ethique et aux procédures de l'enquête a été constitué.

III.2.3. Résultats de l'étude menée au Pérou

Les travaux réalisés au Pérou ont fait l'objet d'une publication dont la méthodologie est explicitée dans l'article ci-dessous et l'étude menée au Laos est présentée dans la partie III.3.

Dans ce travail, nous avons détaillé les caractéristiques générales des patients et tradipraticiens. Nous avons mené un état des lieux du traitement de l'épilepsie, en décrivant le pourcentage de recours à la médecine traditionnelle et à la médecine conventionnelle, les connaissances sur l'étiologie de la maladie par les tradipraticiens et patients, et enfin le traitement de première intention des patients. Nous nous sommes intéressés ensuite aux éléments pouvant influencer le recours aux plantes. Enfin, nous avons décrit les espèces végétales identifiées et utilisées dans le traitement de l'épilepsie.



Herbal medicine uses to treat people with epilepsy: A survey in rural communities of northern Peru



Emilie Auditeau^{a,b,*}, Luz Maria Moyano^{a,b,c}, Geneviève Bourdy^d, Mandy Nizard^{a,b}, Jérémy Jost^{a,b},
Voia Ratsimbazafy^{a,b}, Pierre-Marie Preux^{a,b}, Farid Boumediene^{a,b}

^a INSERM, U1094, Tropical Neuroepidemiology, 2 rue du Dr Marcland, 87025 Limoges, France

^b Univ. Limoges, UMR 1094, Tropical Neuroepidemiology, Institute of Neuroepidemiology and Tropical Neurology, 2 rue du Dr Marcland, 87025 Limoges, France

^c Cysticercosis Elimination Program and Center for Global Health Tumbes, University Peruana Cayetano Heredia, Avenida Panamericana Norte, Tumbes, Peru

^d UMR 152 Research Institute for the development, University Toulouse 3, Pharmaceutical sciences Faculty, 35 chemin des Maraîchers, 31400 Toulouse, France

ARTICLE INFO

Keywords:

Central nervous system
Epilepsy
Traditional medicine Meso- and Southern America
Quality traditional medicines
Botany
Medicinal plants
Therapeutic strategy
WHO Traditional Medicine Strategy
Peru

ABSTRACT

Ethnopharmacological relevance: Epilepsy affects 150,000 people in Peru, with a prevalence of 16.6/1000 and a treatment gap of 75%. Herbal medicine (HM) is widely used in this country.

Aim of the study: We aimed to assess the use of plants in a rural community in northern Peru as part of therapeutic strategies for people with epilepsy (PWE).

Materials and methods: The study was a cross-sectional observational and descriptive study. The inclusion criteria for people with epilepsy were 2 years of age and over, having lived in the study area for at least 3 months and a confirmed diagnosis of epilepsy by a neurologist. The information was gathered through structured interviews using a survey questionnaire. Botanical species used by people with epilepsy or traditional healers were collected and identified.

Results: Out of the 228 people with epilepsy included, 60.0% had used herbal remedies and 54.8% both herbal medicine and anti-epileptic drugs. The traditional healer was the first practitioner consulted by 45.2% of people with epilepsy. Sixty-six species have been mentioned by the people with epilepsy and traditional healers on the treatment of epilepsy. Carbamazepine was the most prescribed anti-epileptic drug with 33.2% of prescriptions.

Conclusions: This study was the first to measure a percentage of use of herbal medicine for epilepsy in Peru. It would be interesting to conduct a pharmacological evaluation of the most commonly used species on epileptic models to validate and secure their use.

1. Introduction

Epilepsy is a chronic disease that affects about 70 million persons worldwide (Ngugi et al., 2010), 80% of whom living in developing countries (Leonardi and Ustun, 2002). The average prevalence of epilepsy is 15.8/1000 (Bruno et al., 2013) in Latin America, and many studies have shown that the disease is a major public health problem in Latin America (Scott et al., 2001). In Peru, 150,000 persons are living with active epilepsy (prevalence of 16.6/1000) (Bruno et al., 2013), and in the rural community of Tumbes, our study area, an epidemiological study was carried out in 2006, with a prevalence of active epilepsy of 17.2/1000. The treatment gap was 76% (Moyano et al., 2014), and nearly half of the cases were due to neurocysticercosis, the first etiology of acquired and preventable epilepsy in developing countries

(Montano et al., 2005).

In accordance with WHO recommendations, traditional medicine is officially recognized in Peru. The Instituto Nacional de Medicina Tradicional (INMETRA) was created in 1991 to promote traditional medicine and its incorporation into the Instituto Nacional de Salud (INS) under the Ministry of Health. A national programme of traditional medicine comprising 26 centers in the country is currently under way, and is part of the Essalud social security system in Peru (Carrasco Cortez et al., 2008). The use of traditional medicine is widespread and it has been shown that many people living with epilepsy (PWE) in Peru manage their disease, using spiritual aspects, herbal medicine (HM) (Bussmann and Sharon, 2006) and/or anti-epileptic drugs (AEDs). To date, no study has been designed to document how PWE are treated in this country.

* Corresponding author at: INSERM, U1094, Tropical Neuroepidemiology, 2, rue du Dr Marcland, 87025 Limoges, France

E-mail addresses: emilie.auditeau@gmail.com (E. Auditeau), luzmariamoyano@gmail.com (L.M. Moyano), bourdygenevieve@yahoo.fr (G. Bourdy), mandy.nizard@gmail.com (M. Nizard), Jeremy.Jost@chu-limoges.fr (J. Jost), voia_ratsimbazafy@yahoo.fr (V. Ratsimbazafy), pierre-marie.preux@unilim.fr (P.-M. Preux), farid.boumediene@unilim.fr (F. Boumediene).

<https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.01.003>

Received 20 November 2017; Received in revised form 26 December 2017; Accepted 4 January 2018

Available online 06 January 2018

0378-8741/ © 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

Therefore, due to the high prevalence of epilepsy in a region where the biodiversity index is among the highest in the world, where traditional medicine and traditional healers still play an important role as full-fledged healthcare providers (Busmann, 2013; Busmann and Glenn, 2010; Busmann and Sharon, 2006, 2009a, 2009b; Busmann et al., 2007, 2010a, 2010b, 2011), we decided to conduct a study to document the behavior of traditional healers and people with epilepsy on herbal medicine used for epilepsy in Northern Peru (Busmann and Sharon, 2009b; Millones, 2014).

The main objective of our work was to assess the percentage of use of herbal medicine. Secondary objectives were to define knowledge and perceptions of the disease, identify the herbal species used in the treatment of epilepsy by people with epilepsy and traditional healers, and compare the socio-demographic characteristics of PWE who used herbal medicine with those who did not.

2. Material and methods

2.1. Study setting

The study was a cross-sectional observational and descriptive study. Our study area, the Tumbes region, is close to the Ecuadorian border area on the Northern coast of Peru. The city of Tumbes includes a regional hospital and the Centro de Salud Global (CSG). The first language spoken was Spanish, in the whole population. According to the most recent census, the study area had a population of 12,000 (WHO, 2014). The field work was carried out for 4 months in 31 villages in the Tumbes region represented in Fig. 1. Each village has its own infrastructures: a primary healthcare center with a general practitioner and nurses or a health post with health caregivers for small villages. Patients went to the CSG for a medical consultation and anti-epileptic drugs (AEDs) both free of charge.

2.2. Samplings

2.2.1. Inclusion criteria for patients

All patients included were identified in an epidemiological study in the general population conducted in 2006 (Moyano et al., 2014). A comprehensive sampling of the villages in the study area identified 266 confirmed cases of epilepsy. The diagnosis of epilepsy was carried out in 3 phases: (i) screening survey of 9 questions carried out by non-medical personnel, (ii) clinical examination by a general practitioner and (iii) consultation with a neurologist.

All people with epilepsy included in the study area were over 2 years of age, had been living in the community for more than 3 months, and had a diagnosis of epilepsy determined according to the International League Against Epilepsy criteria (Fisher et al., 2014).

2.2.2. Inclusion criteria for traditional healers

No statistical information or regional census was available on the traditional healer population in the study area. Therefore, traditional healers were identified in the PWE survey.

2.3. Data collection

The people with epilepsy questionnaire was validated with a sample of patients from the Centro de Salud Global. Variables of interest included socio-economic data, knowledge of the disease, therapeutic itinerary, attitudes and practices regarding the use of herbal medicine and perceptions of modern and traditional treatments. The efficacy of HM and AEDs was evaluated subjectively, asking patients if they observed a reduction in the number of seizures or side effects after taking these types of medications. The number of therapeutic interval, corresponding to the number of times the patient has changed treatment since the diagnosis of epilepsy, was calculated. The treatment gap at the time of the study, defined as the number of people with epilepsy that were not adequately treated with anti-epileptic drugs, was also estimated. The data were submitted to a double quality check: *in situ* by one

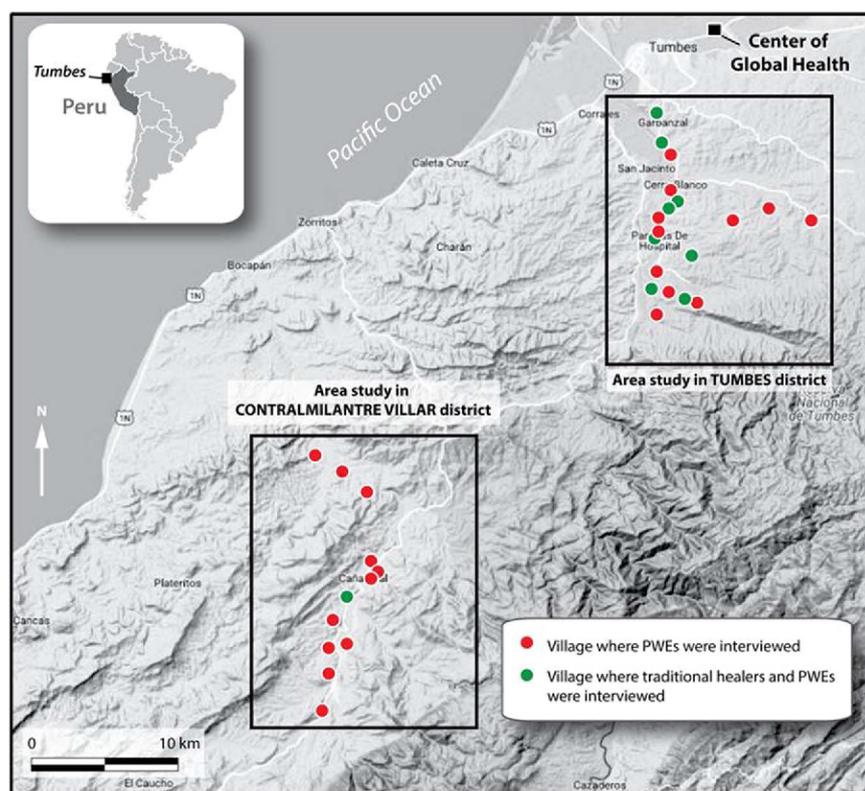


Fig. 1. Localization of the study site. Tumbes. Peru.

of the investigators and before and after data entry by the data manager. The questionnaire was supplemented with an ethnopharmacological survey in case remedies were mentioned.

In the survey of traditional healers, socio-demographic data were collected as well as information on the treatment used for epilepsy (including the name of plants), the perception of treatment (conventional vs. traditional). Further information on their vocational training was also requested. We also asked them to show us what plants they were using for botanical identification. The final part of the study was designed to estimate the cost of the consultation and identify other traditional healers in the study area.

2.4. Ethnopharmacological survey and determination of species

When PWE or traditional healers mentioned the use of herbal remedies, we asked them to show us the remedy and, if possible, name the plants that compose the herbal medicine. The plants were then harvested in the wild with them or at local markets. For all collected samples, an Herbarium voucher was made, determined with the help of botanists from the National Herbarium Truxillense (HUT) and deposited at the HUT in Trujillo.

2.5. Statistical analysis

The analyses were performed using Stata 12.0 software. The significance level has been set at 5%. Student *t*-test or Mann-Whitney test were used to compare means. For the qualitative variables, accounts, percentages and 95% confidence intervals were calculated. Pearson Chi² test or Fisher's exact test were used when appropriate.

2.6. Ethics approval statements

The study was carried out with the agreement of the Ethics committee of the Peruvian university Cayetano Heredia (N° 175-08-15) obtained on April 13, 2015 and the committee for the protection of persons in South-West and Overseas in France obtained on January 5, 2015. Informed written consents were given by PWE and traditional healers prior to participation.

3. Results

3.1. Sample characteristics

Two hundred and sixty-six people with epilepsy were identified prior to the study and of these, 228 were included. Fifteen traditional healers were identified in the study area; 10 were included. The flow-chart presented in Fig. 2 shows the spread of PWE and traditional healers included in our study. Our sample was evenly distributed by gender between men and women. The mean age of the PWE was 39.3 ± 18.4 years. The main socio-professional activities found were housewives and farmers. The traditional healer was a married man (80.0%), living with his family (90.0%), with children (90.0%), and Catholic (100%).

3.2. Treatment 3.2.1 Estimated percentage of persons dependent on traditional medicine

Sixty-seven percent of people with epilepsy reported using traditional medicine resources, either in therapeutic sessions (23.7%) or through the use of pharmacopoeia (60.5%). In this part of Peru, therapeutic sessions are based on interaction between the patient and the healer, and include ritual ingestion of certain plants. Among those who mentioned the use of traditional remedies, plants were favored by 90.8% of respondents and 3.3% used mineral and/or animal remedies.

All the traditional healers had already prescribed an herbal remedy for epilepsy.

3.2.1. Estimated percentage of persons who have used conventional medicine

Eighty-six percent of people with epilepsy already used anti-epileptic drugs. The treatment gap was 64%: 146 PWE did not have AEDs prescribed at the time of the study. A person with epilepsy could have used from one to six different AEDs during the course of his illness. Carbamazepine was the most commonly used (33.2%), followed by phenytoin (17.8%) and phenobarbitone (7.2%). Combination of a traditional remedy with anti-epileptic drugs at least once during the disease was found for 54.8% of PWE.

3.2.2. First-line treatment

Forty-five percent of people with epilepsy first consulted the traditional healer. The consultation took place in the traditional healer's house. Forty-two percent of respondents first consulted general practitioners and 6.6% neurologists at the hospital or the CSG. Of the 146 PWE that were not treated with anti-epileptic drugs at the time of the study, 15 had never received medical treatment. Three patients received "mixed" treatment, including AEDs and herbal medicine (Table 1).

3.3. Knowledge and perception of the disease and its treatment

3.3.1. Epilepsy and its etiologies

Nearly 30.0% of people with epilepsy interviewed reported not knowing the causes of epilepsy. "Emotional problems" (stress, anxiety, anger, family problems) were cited primarily by patients (24.4% of all reported causes), followed by neurocysticercosis (17.9%) and heredity (9.5%). Nearly 10.0% of PWE mentioned witchcraft and spirits (Table 2).

All the traditional healers reported that they were aware of the disease "epilepsy" and all cited convulsions to describe it. Three traditional healers mentioned other symptoms such as inflammation, heart pains, "cardiac paralysis", stomach aches and two traditional healers cited fall and emission of saliva. Nine traditional healers reported knowing how to diagnose the disease. According to them, epilepsy can be treated on average in 10.2 ± 17.9 months, with a median of 4.3 months. All the traditional healers interviewed prepared themselves the remedies they deliver to PWE.

3.3.2. Effectiveness of treatments and comparisons

Sixty percent of people with epilepsy reported a reduction in seizures after herbal medicine administration compared to 71.7% after anti-epileptic drugs administration: AEDs were significantly perceived to be more effective ($p = 0.03$) (Table 3). Two side effects (1.2%) were associated with the use of HM (headache and agitation) compared to 12.8% for AEDs ($p < 0.001$). There was no significant difference in the perception of the effectiveness of anti-epileptic drugs ($p = 0.934$) and the number of side effects ($p = 0.837$) between PWE who did not use herbal medicine and those who did (Table 4). The age of the first seizure was not significantly different for PWE who had used HM and those who had not ($p = 0.067$). However, the duration of the disease (from its onset to today) was a significant parameter for the use of herbal medicine ($p = 0.003$); as for those who took HM, it was longer (5 months on average). The number of therapeutic intervals was significantly higher for people with epilepsy that had used HM (3.3 ± 1.2) compared to those that had not used (2.2 ± 1.0) ($p < 0.0001$).

3.4. Remedies and plants species

One hundred and sixty-three herbal remedies were listed by people with epilepsy and twelve by traditional healers. Most of the herbal medicines were delivered as "botellas curadas", bottles containing a mixture of parts of plants prepared on request by traditional healers. Average number of herbal species in a botella curada was 6. The contents of the bottle were prepared in the form of decoction with water or

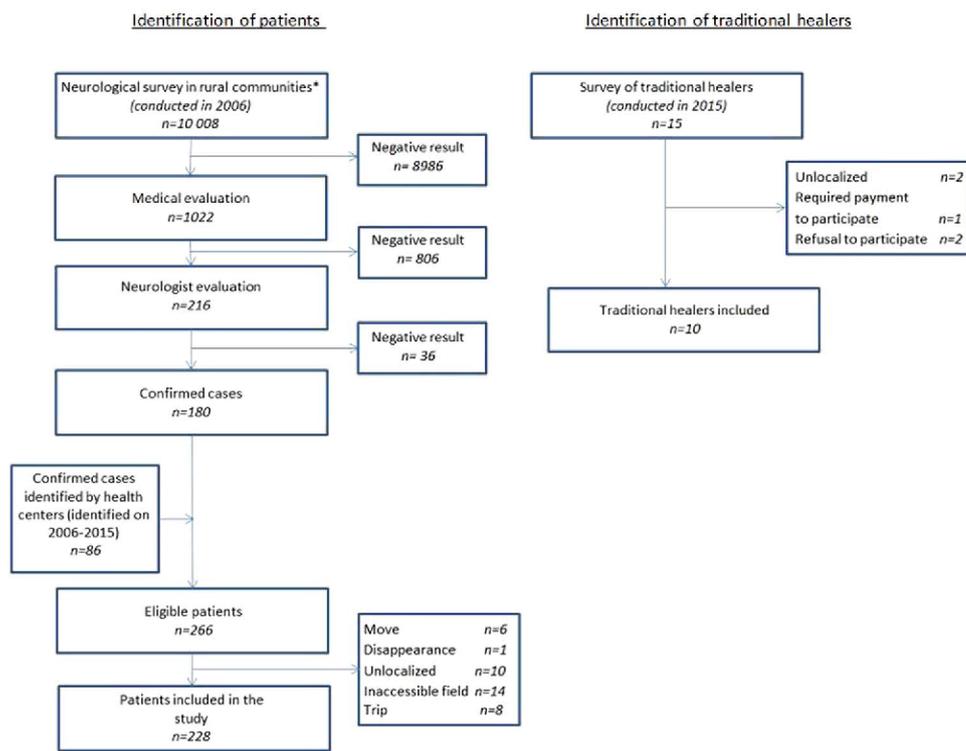


Fig. 2. Flow-chart of the study, Peru, 2015.

Table 1
First line treatments of epilepsy in Peru, 2015.

	Patients (n = 228)	
	Number	Frequency (%)
Practitioner		
Traditional healer	103	45.2
General practitioner	96	42.1
Neurologist	15	6.6
Other	12	5.3
Did not know	2	0.9
Place		
Traditional healer consultation	103	45.2
Hospital	36	15.8
Center for Global Health	34	14.9
Community health center	18	7.9
Clinic	14	6.1
Other	12	5.3
Medical practice	7	3.1
Did not know	4	1.8
Medication		
Traditional remedies	107	46.9
Drugs	102	44.7
Both	3	1.3
Without medication	15	6.6
Did not know	1	0.4

maceration in alcohol. More than 95.0% of the remedies were administered orally (Table 5). The drug was primarily taken daily, and was associated in 84.0% of cases with dietary restrictions. One traditional healer added phenobarbitone to the herbal preparation.

Altogether, 66 herbal species have been collected; 29 species with PWE, 15 species with traditional healers and 22 species were common to both groups. Among the species collected, 28 were identified. The root of *Valeriana officinalis* represented 20.7% of all determined plants citations. Fruits of *Myristica fragrans* and stems or the whole plant *Melissa officinalis* accounted for 8.5% of all determined plants citations each (Table 6).

Table 2
Etiologies of epilepsy raised by patients and traditional healers, Peru, 2015.

	Quotations by patients (n = 168)		Quotations by traditional healers (n = 32)	
	Number	Frequency (%)	Number	Frequency (%)
Emotional problems	41	24,4	5	15,6
Neurocysticercosis	30	17,9	3	9,4
Heredity	16	9,5	5	15,6
Witchcraft	15	8,9	1	3,1
Fever	10	6,0	2	6,3
Food	10	6,0	9	28,1
Heat shock	8	4,8	2	6,3
Head trauma	7	4,2	0	0
Others	31	18,5	5	15,6

Table 3
Efficiency and side effects of herbal remedies vs drug treatment, Peru, 2015.

	Drug treatment (n = 452)		Herbal remedies (n = 171)		p
	Number	Frequency (%)	Number	Frequency (%)	
Efficiency of drug treatment					
Good	324	71.7	103	60.2	0.03
Regular	47	10.4	30	17.5	
Bad	68	15.0	31	18.1	
Did not know	13	2.9	7	4.1	
Side effects	58	12.8	2	1.2	< 0.001

4. Discussion

4.1. Limitations of the study

This study is the first to focus on comprehensive people with epilepsy care in Peru, addressing both the views of PWE and traditional

Table 4
Efficiency and side effects of anti-epileptic drugs for patients who had never used plants and patients who had used. Peru. 2015.

	Drug treatment				p
	Quotations by patients who had never used plants (n = 177)		Quotations by patients who had used plants (n = 275)		
	Number	Frequency (%)	Number	Frequency (%)	
Efficiency of drug treatment					
Good	133	75.1	191	69.5	0.934
Regular	16	9.0	31	11.3	
Bad	21	11.9	47	17.1	
Did not know	7	4.0	6	2.2	
Side effects	22	12.4	36	13.1	0.837

Table 5
Description of herbal remedies by patients and traditional healers. Peru. 2015.

	Quotations by patients (n = 163)		Quotations by traditional healers (n = 12)	
	Number	Frequency (%)	Number	Frequency (%)
Type of remedy				
"Botella curada" (maceration and decoction)	113	69.3	11	91.7
"Té" (plants infusion)	18	11.0	0	0.0
"Agua" (curatives waters)	16	9.8	1	8.3
"Baños" (baths)	4	2.5	0	0.0
Other	10	6.1	0	0.0
Did not know	2	1.2	0	0.0
Route of administration				
Oral route	155	95.1	12	100.0
Topical route	8	4.9	0	0.0
Frequency of administration				
Single catch	6	3.7	1	8.3
Daily	126	77.3	10	83.3
Every two days	3	1.8	1	8.3
Weekly	3	1.8	0	0.0
Bimonthly	1	0.6	0	0.0
Others	5	3.1	0	0.0
Did not know	19	11.7	0	0.0
Diet associated to treatment	137	84.0	12	100.0

healers. PWE were recruited through a door-to-door survey in the general population, thus our sample has a good representativeness. However, no patient has been seen only by the traditional healer, which makes extrapolation to the general population difficult. This study is obviously fragmented from a botanical point of view because we were not able to collect all the ingredients present in all the bottles that were shown to us, even if a large effort was made in this direction. However, this already makes it possible to assess practices and attitudes towards the use of plants in these rural communities in Northern Peru.

The survey questionnaires were validated to improve their linguistic and cultural understanding by the people with epilepsy and traditional healers. Some patients denied their illness, fearing stigmatization; responding to the survey with their families helped control this bias. It is difficult to establish the effectiveness of a treatment compared to the high number of successive treatments used for each patient but the number of therapeutic intervals was significantly higher for PWE who had used herbal medicine suggesting that these patients were less satisfied with their treatment ($p < 0.001$). The evaluation of the efficacy

and toxicity of herbal remedies used is one of our further research perspectives to validate, secure and rationalize the use of HM according to the WHO strategy (WHO, 2014).

4.2. Evaluation of traditional medicine use

In Latin America, WHO reports worldwide use of 40.0% of traditional medicine in Colombia and 70.0% in Chile (WHO, 2014), but no figure is available in Peru, particularly for epilepsy care. In our study, we found that the overall percentage of traditional medicine use was 66.7%. The use of herbal medicine was very widespread (60.5%); well before therapeutic sessions (16.0%) and animal and mineral remedies (just over 2.0%).

4.3. First-line treatment

For the first line of treatment, medical staff were less likely to be consulted (42.1%) than a traditional healer (45.2%); this could be explained by the high proportion of treatment gap (76.0%) observed prior to the installation of the Centro de Salud Global in the area. At the time of our study, we found a treatment gap of 64.0%. The presence of CSG in Tumbes, which has existed for about ten years and is well-known to patients (86.4% of PWE had already used AED; the medical consultation and distribution of anti-epileptic drugs were free), does not avoid this high percentage of herbal medicine use. The cultural importance of medicinal plants, which are still alive in Peru, could partly explain this phenomenon (Bussmann and Sharon, 2006). Also, it is interesting to note that three patients used conventional and traditional medicine in combination and as first-line treatment, and one traditional healer told us that he did not hesitate to add phenobarbitone to his herbal preparations, because he thought it will be more effective than HM or AED alone. The most commonly used drug was carbamazepine, followed by phenytoin and phenobarbitone, which are 1st generation AEDs used for partial and generalized tonico-clonic seizures. We also found some people with epilepsy treated by valproic acid. Carbamazepine, phenytoin, phenobarbitone and valproic acid were cheaper than the more recent ones and were the only ones available in CSG.

None of the socio-demographic characteristics assessed (age, educational level, occupation, religion, marital status and region of origin), showed any significant difference between people with epilepsy that had used herbal medicine compared to those who had not. Just over 50.0% of PWE had used both AEDs and HM. Most patients preferred to take an AED because they were perceived to be more effective than HM ($p = 0.03$), although they thought herbal medicine were safer ($p < 0.001$).

With respect to therapeutic intervals, there was a significant difference between people with epilepsy who had taken herbal medicine and those who had not; PWE who had already taken HM had a greater number of therapeutic intervals. The use of a large number of successive treatments suggests that PWE were not satisfied: the treatment was not effective (may be due to drug-resistant epilepsy (Picot et al., 2008)) and/or its induced side effects (Horváth et al., 2016) and/or PWE wanted to try new treatments to find out a better way to control their disease.

4.4. Perception of disease by traditional healers

In a study conducted in Burkina Faso, convulsions were the symptom most often mentioned by traditional healers with 80% of quotations (Millogo et al., 2004) against 100% in our study. The other symptoms most often mentioned in the African study and in ours are sudden-fall and hyper-salivation respectively, with 92.3% and 80% of the citations for sudden-fall and 84.6% and 80% of the citations for hyper-salivation (Millogo et al., 2004). In Peru, all traditional healers claimed that the disease can be cured on average 10 months after receiving the prescribed treatments, while in Burkina Faso, the duration

Table 6

Number of citation of identified (n = 28) herbal species by the botanist of the Herbarium Truxillense (HUT). Trujillo. Peru. 2015. (PWE: People With Epilepsy; TH: Traditional Healers)

Scientific / Family / Vernacular names	Voucher number	Used parts	PWE	TH	Both
<i>Althaea</i> L./MALVACEAE/" Malva genciana "	5EA011, 5EA012, 5EA013	Leaves	0	3	0
<i>Annona cherimola</i> Mill./ANNONACEAE/" Chillimoya "	38EA084	Fruit	3	0	0
<i>Buddleja</i> L./SCROPHULARIACEAE/" Verba, paja del aire "	16EA039, 16EA040	Leaves	0	0	1
<i>Chelanthus myriophylla</i> Desv./PTERIDACEAE/" Pena pena "	15EA036, 5EA037, 15EA038	Leaves	0	0	1
<i>Clinopodium sericeum</i> (C. Presl ex Benth.)/LAMIACEAE/" Mejorana "	11EA029, 11EA030	Leaves, flower	0	0	2
<i>Cuphea strigulosa</i> Kunth/LYTHRACEAE	37EA080, 37EA081, 37EA082, 37EA083, 37EA088	Leaves, flower	0	3	0
<i>Equisetum bogotense</i> Kunth/EQUISETACEAE/" Cola de caballo "	35EA074, 35EA075, 35EA076	Stems	2	0	0
<i>Gomphrena globosa</i> L./AMARANTHACEAE/" Siempre viva "	6EA014, 6EA015, 6EA016	Leaves, flower	0	2	0
<i>Juglans neotropica</i> Diels/JUGLANDACEAE/" Nogal "	31EA065, 31EA066, 31EA067, 31EA068	Fruit	00	22	0
<i>Matthiola incana</i> (L.) W.T. Aiton/BRASSICACEAE/" Alehly "	7EA017, 7EA018, 7EA019, 7EA020, 22EA049, 22EA050, 22EA051	Leaves, flowers	0	3	0
<i>Melissa officinalis</i> L./LAMIACEAE/" Toronjil "	10EA026, 10EA027, 10EA028, 23EA052	Stems, whole plant	0	0	7
<i>Myristica fragrans</i> Houtt./MYRISTICACEAE/" Nuez moscada "	17EA041	Fruit	0	0	7
<i>Nectandra reticularis</i> Britton&P.Wilson/LAURACEAE/" Espingo "	21EA048	Fruit	0	0	3
<i>Nicotiana paniculata</i> L./SOLANACEAE	33EA071	Leaves	0	2	0
<i>Oreopanax eriocephalus</i> Harms/ARALIACEAE/" Maque maque "	1EA001, 1EA002, 1EA003, 2EA004	Aerial parts	0	2	0
<i>Passiflora edulis</i> Sims/PASSIFLORACEAE/" Maracuya "	40EA089	Fruit	0	3	0
<i>Peperomia inaequalifolia</i> Ruiz&Pav./PIPERACEAE/" Contra yerba "	9EA024, 9EA025, 14EA033, 14EA034, 14EA035	Leaves	0	0	2
<i>Peperomia</i> Ruiz & Pav. /PIPERACEAE/" Congona "	36EA077, 36EA078, 36EA079	Leaves	0	2	0
<i>Petroselinum sativum</i> Hoffm./APIACEAE/" Perejil "	26EA056, 26EA057	Leaves	1	0	0
<i>Piper aduncum</i> L./PIPERACEAE	34EA072, 34EA073	Leaves	0	2	0
<i>Polypodium</i> L./POLYPODIACEAE/" Bejuco de montaña "	30EA064	Leaves	0	1	0
<i>Psidium guajava</i> L./MYRTACEAE/" Guajava "	39EA085	Fruit	0	3	0
<i>Rosmarinus officinalis</i> L./LAMIACEAE/" Romero "	4EA009, 4EA010	Leaves, whole plant	0	0	3
<i>Sanguisorba minor</i> Scop./ROSACEAE/" Pimpinella "	8EA021, 8EA022, 8EA023, 20EA044, 20EA045, 20EA046, 20EA047	Leaves, flower	0	0	1
<i>Schkuhria pinnata</i> Kuntze ex Thell./ASTERACEAE/" Canchalagua "	24EA053, 24EA054	Leaves, flower	1	0	0
<i>Taraxacum officinale</i> F.H. Wigg./ASTERACEAE/" Diente de leon "	13EA032	Leaves	0	0	1
<i>Valeriana</i> L./CAPRIFOLIACEAE/" Raiz de valeriana "	29EA060, 29EA061, 29EA062, 29EA063	Roots	0	0	17
<i>Viola tricolor</i> L./VIOLACEAE/" Pensamientos "	3EA005, 3EA006, 3EA007, 3EA008	Leaves, flower	0	0	2
Total number of citations			7	28	47
Total number of species			4	12	12

of treatment depends on the course of the disease (Millogo et al., 2004). In another similar study, the cure claimed by traditional practitioners was complete in 3.5 months in Ivory Coast (François et al., 2014).

4.5. Pharmacological activities of herbal medicine for epilepsy

To the best of our knowledge, 2 studies (Bussmann and Sharon, 2006; Valadeau et al., 2010) that have taken place respectively in communities in Northern Peru and in a community dwelling in the upper Amazon region of Peru, report the use of plants against the symptoms of epilepsy. The first study (Bussmann and Sharon, 2006) mentions 13 plants used in the treatment of epilepsy, of which 6 (*Thevetia peruana*, *Nectandra floribunda*, *Malva sylvestris*, *Myristica fragrans*, *Peperomia inaequalifolia*, *Viola tricolor*) were also identified by traditional healers and people with epilepsy in our study. No convergence of use was observed for the second study (Valadeau et al., 2010). In the first study, ingestion of herb decoctions or macerations in wine was preferred, as the second one mentioned a predominance of steam baths. In our study, the majority of remedies were presented in "botellas curadas" which correspond to a mixture of several plants associated together. Therefore, one can make hypothesis that a synergistic effect can result from this mixture, but this must be proven. One study assessed the activities of 21 plant extracts that demonstrated moderate to high affinity to the γ -aminobutyric acid benzodiazepine receptor and gabatransaminase assay. *Piper cremii* (Piperaceae) was the most active plant in the GABA-BZD receptor assay and *Drymaria cordata* (Caryophyllaceae) in the GABA-T assay (Picard et al., 2014). *Piper aduncum* and *Peperomia inaequalifolia*, the Piperaceae identified in our study were also mentioned by the Yanessa, an indigenous group of Amazonian Peru surveyed in this study, but were not evaluated *in vitro* (Picard et al., 2014).

In our study, 60% of the species were cited only once and the specie with the highest number of citations, *Valeriana officinalis*, was cited 13

times, representing 25% of the total number of citations. In the literature, *Valeriana officinalis* delays the onset of seizures caused by pentenyl tetrazole (Torres-Hernández et al., 2015). Another valerian species, *Valeriana edulis*, also has an anticonvulsant effect (Oliva et al., 2004). On the contrary, *Valeriana prionophylla* found in Guatemala has no anticonvulsant effect (Holzmann et al., 2011). The importance of species identification is well highlighted here; herbal medicines of the same family do not have the same pharmacological properties. One study showed that *Passiflora edulis* and *Valeriana officinalis*, two species cited by people with epilepsy and traditional healers, could enhance the effect of anti-epileptic drugs (Spinella, 2001): this potentiation could be due to inhibition or enzymatic induction which could modify the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of AEDs; the interaction could be relevant for the care of PWE.

The plant most frequently cited by traditional healers, *Myristica fragrans*, has sedative and antalgic properties and is commonly used in Indian medicine (Moinuddin et al., 2012). A study has shown the anticonvulsant properties of the oil extracted from the fruit of *Myristica fragrans* (Wahab et al., 2009). In this latest study, anti-convulsive activity was evaluated on several *in vivo* models of epilepsy (pentenyl tetrazole, a pro-convulsant drug, and maximal electroshock seizure). The anticonvulsant effect observed is rapid and short-lasting with low-doses while a higher dose has a pro-convulsant effect.

5. Conclusions

A large majority of the people with epilepsy used and traditional healers recommended traditional medicine and herbal medicine for the treatment of epilepsy. All the traditional healers interviewed thought they know how to treat the disease and were the first health care providers to be consulted by PWE on the first-line. In this context, traditional medicine seems to be PWE's first choice for treating their disease. People with epilepsy thought it is a real alternative medicine in

the treatment of epilepsy, given the low percentage of association between traditional and conventional medicine.

From a broader perspective, the predominance of traditional medicine in primary healthcare in Peru shows that it would be relevant to involve traditional healers, real local actors in the health system, in the treatment of chronic diseases such as epilepsy. It would also be important to carry out awareness-raising and training activities for traditional healers, the first local actors consulted. The identification of herbal species and their screening on *in vivo* models of epilepsy can provide a perspective to formulate strategic recommendations for patients in Peru and also in Europe, and to develop traditional phyto-medication.

Authors' contribution

EA conducted the study design, manuscript writing, data collection, analysis and interpretation. LM collected the data, interpreted it and corrected the manuscript. GB conducted the study design, provided data analysis, made critical comments and approved the final submission. MN, JJ interpreted the data and corrected the manuscript. VR helped design the study and corrected the manuscript. P-MP completed the study design and corrected the manuscript. FB designed the study, analyzed the data and corrected the manuscript. All authors read and approved the final version.

Funding

This work was supported by the Limousin Region as part of a thematic call for project "Health and Nature products" and the diagnosis of epilepsy was carried out by an earlier study founded by the Bill & Melinda Gates Foundation (23981).

Acknowledgments

We thank all the members of the Centro de Salud Global at University Cayetano Heredia in Peru and the members of the UMR 152 Research Institute for Development in France.

Conflict of interest

We wish to confirm that there are no known conflicts of interest associated with this publication and there has been no significant financial support for this work that could have influenced its outcome.

Appendix A. Supporting information

Supplementary data associated with this article can be found in the online version at <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2018.01.003>.

References

- Bruno, E., Bartoloni, A., Zammarchi, L., Strohmeyer, M., Bartalesi, F., Bustos, J.A., et al., 2013. Epilepsy and neurocysticercosis in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 7 (10), e2480.
- Bussmann, R.W., Sharon, D., 2006. Traditional medicinal plant use in Northern Peru: tracking two thousand years of healing culture. *J. Ethnobiol. Ethnomed.* 2, 47.
- Bussmann, R.W., Sharon, D., Vandebroek, I., Jones, A., Revenc, Z., 2007. Health for sale: the medicinal plant markets in Trujillo and Chiclayo, Northern Peru. *J. Ethnobiol. Ethnomed.* 3, 37.
- Bussmann, R.W., Sharon, D., 2009a. Naming a phantom - the quest to find the identity of Ulluchu, an unidentified ceremonial plant of the Moche culture in northern Peru. *J. Ethnobiol. Ethnomed.* 5, 8.
- Bussmann, R.W., Sharon, D., 2009b. Shadows of the colonial past—diverging plant use in Northern Peru and Southern Ecuador. *J. Ethnobiol. Ethnomed.* 5, 4.
- Bussmann, R.W., Glenn, A., Meyer, K., Kuhlman, A., Townesmith, A., 2010a. Herbal mixtures in traditional medicine in northern Peru. *J. Ethnobiol. Ethnomed.* 6, 10.

- Bussmann, R.W., Malca-García, G., Glenn, A., Sharon, D., Chait, G., Díaz, D., et al., 2010b. Minimum inhibitory concentrations of medicinal plants used in Northern Peru as antibacterial remedies. *J. Ethnopharmacol.* 132 (1), 101–108.
- Bussmann, R.W., Glenn, A., 2010. Medicinal plants used in Northern Peru for reproductive problems and female health. *J. Ethnobiol. Ethnomed.* 6, 30.
- Bussmann, R.W., Malca, G., Glenn, A., Sharon, D., Nilsen, B., Parris, B., et al., 2011. Toxicity of medicinal plants used in traditional medicine in Northern Peru. *J. Ethnopharmacol.* 137 (1), 121–140.
- Bussmann, R.W., 2013. The globalization of traditional medicine in northern Peru: from shamanism to molecules. *Evid.-Based Complement Altern. Med. Ecam.* 2013, 291903.
- Carrasco Cortez, V., Lozano Salazar, E., Velásquez Pancca, E., 2008. Análisis actual y prospectivo de la oferta y demanda de médicos en el Perú 2005–2011. *Acta Médica Peru.* 25 (1), 22–29.
- Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J.H., Elger, C.E., et al., 2014. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55 (4), 475–482.
- François, A.A., Elisée, B.K., Christian, T.A., Armel, K.H., Any, G., Tchwa, A.M., et al., 2014. Traditional health practitioners and epilepsies in Ivory Coast. *Rev. Neurol.* 170, 508–511.
- Holzmann, I., Cechinel Filho, V., Mora, T.C., Cáceres, A., Martínez, J.V., Cruz, S.M., et al., 2011. Evaluation of Behavioral and Pharmacological Effects of Hydroalcoholic Extract of *Valeriana prionophylla* Standl. from Guatemala. *Evid.-Based Complement Altern. Med. Ecam.* 2011, 312320.
- Horváth, L., Fekete, K., Márton, S., Fekete, I., 2016. Outcome of antiepileptic drug treatment of 1282 patients with epilepsy, their pharmacovigilance reports and concomitant medication on CNS in an East-Hungarian adult database. *J. Neurol. Sci.* 369, 220–226.
- Leonardi, M., Ustun, T.B., 2002. The global burden of epilepsy. *Epilepsia* 43 (Suppl 6), 21–25.
- Millogo, A., Ratsimbazafy, V., Barro, S., Zongo, I., Preux, P.M., 2004. Epilepsy and traditional medicine in Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Acta Neurol. Scand.* 109, 250–254.
- Millones, L., 2014. Por la mano del hombre: prácticas y creencias sobre chamanismo y curandería en México y el Perú. *Asamblea Nacional de Rectores, Lima*, pp. 476.
- Moinuddin, G., Devi, K., Kumar Khajuria, D., 2012. Evaluation of the anti-depressant activity of *Myristica fragrans* (Nutmeg) in male rats. *Avicenna J. Phytomedicine.* 2 (2), 72–78.
- Montano, S.M., Villarán, M.V., Yiquimiche, L., Figueroa, J.J., Rodríguez, S., Bautista, C.T., et al., 2005. Neurocysticercosis: association between seizures, serology, and brain CT in rural Peru. *Neurology* 65 (2), 229–233.
- Moyano, L.M., Saito, M., Montano, S.M., Gonzalez, G., Olaya, S., Ayvar, V., et al., 2014. Neurocysticercosis as a Cause of Epilepsy and Seizures in Two Community-Based Studies in a Cysticercosis-Endemic Region in Peru. *PLoS Negl. Trop. Dis.* [Internet] 8 (2) (cited Dec 2014). <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3923674/>>.
- Ngugi, A.K., Bottomley, C., Kleinschmidt, I., Sander, J.W., Newton, C.R., 2010. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia* 51 (5), 883–890.
- Oliva, I., González-Trujano, M.E., Arrieta, J., Enciso-Rodríguez, R., Navarrete, A., 2004. Neuropharmacological profile of hydroalcoholic extract of *Valeriana edulis* ssp. *pro-cera* roots in mice. *Phytother. Res. Ptr.* 18 (4), 290–296.
- Picard, G., Valadeau, C., Alban-Castillo, J., Rojas, R., Starr, J.-R., Callejas-Posada, R., et al., 2014. Assessment of *in vitro* pharmacological effect of Neotropical Piperaceae in GABAergic bioassays in relation to plants traditionally used for folk illness by the Yanesha (Peru). *J. Ethnopharmacol.* 155 (3), 1500–1507.
- Picot, M.-C., Baldy-Moulinier, M., Daurès, J.-P., Dujols, P., Crespel, A., 2008. The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia* 49 (7), 1230–1238.
- Scott, R.A., Lhatoo, S.D., Sander, J.W., 2001. The treatment of epilepsy in developing countries: where do we go from here? *Bull. World Health Organ.* 79 (4), 344–351.
- Spinella, M., 2001. Herbal Medicines and Epilepsy: the Potential for Benefit and Adverse Effects. *Epilepsy Behav. Eb.* 2 (6), 524–532.
- Torres-Hernández, B.A., Del Valle-Mojica, L.M., Ortiz, J.G., 2015. Valerenic acid and *Valeriana officinalis* extracts delay onset of Pentylentetrazole (PTZ)-Induced seizures in adult Danio rerio (Zebrafish). *BMC Complement Altern. Med.* 15, 228.
- Valadeau, C., Castillo, J.A., Sauvain, M., Lores, A.F., Bourdy, G., 2010. The rainbow hurts my skin: medicinal concepts and plants uses among the Yanesha (Amuesha), an Amazonian Peruvian ethnic group. *J. Ethnopharmacol.* 127 (1), 175–192.
- Wahab, A., Ul Haq, R., Ahmed, A., Khan, R.A., Raza, M., 2009. Anticonvulsant activities of nutmeg oil of *Myristica fragrans*. *Phytother. Res. Ptr.* 23 (2), 153–158.
- WHO, 2014. | WHO traditional medicine strategy: 2014–2023 [Internet]. WHO. [cited May]. <http://www.who.int/medicines/publications/traditional/trm_strategy14_23/en/>.

Glossary

- AEDs: Anti-epileptic drugs
 CSG: Centro de Salud Global
 HM: Herbal Medicine
 PWE: People With Epilepsy

III.2.4. Conclusion

Cette étude est la première qui s'est intéressée au parcours de soin global des Personnes Vivant avec l'Epilepsie au Pérou, à la fois du point de vue des PVE et des acteurs de la médecine traditionnelle.

La prédominance de l'utilisation de la médecine traditionnelle dans les soins de santé primaires au Pérou montre qu'il serait pertinent d'impliquer les vendeurs de plantes et tradipraticiens, véritables acteurs locaux du système de santé, dans la prise en charge de maladies chroniques comme l'épilepsie. En effet, les problématiques liées aux soins telles que l'accessibilité des médicaments, la formation des professionnels de santé au diagnostic, à la prise en charge et au suivi, sont communes à de nombreuses maladies chroniques (diabète, hypertension artérielle, etc.). Il serait alors intéressant de mener un travail en collaboration avec les tradipraticiens, les médecins et les associations de patients sur ces sujets.

Enfin, évaluer la place de la médecine traditionnelle dans différents contextes socio-culturels de la zone tropicale permettrait de comprendre et d'analyser les dénominateurs communs et l'hétérogénéité des pratiques de soin pour l'épilepsie. Cela fera l'objet de la partie suivante de notre travail.

L'objectif ici sera de présenter les études ethnopharmacologiques et épidémiologiques menées au Laos, afin de déterminer la place de la phytothérapie dans l'itinéraire thérapeutique des Personnes Vivant avec l'Epilepsie dans ce pays. Nous présenterons dans un second temps les résultats de l'approche comparée avec l'étude réalisée au Pérou, puis une discussion des points de convergence et de divergence entre les connaissances et les pratiques dans ces deux pays.

III.3. Travaux ethnopharmacologiques et épidémiologiques au Laos : approche comparée de la place de la phytothérapie dans la prise en charge de l'épilepsie

III.3.1. Contexte de l'étude

III.3.1.1. Description géographique, démographique et économique du Laos

Le Laos est un pays d'Asie du sud-est, enclavé et montagneux d'une superficie de 236 800 km², ayant plus de 5 000 km de frontières avec le Vietnam, la Thaïlande, la Chine, la Birmanie et le Cambodge voisins.

Le pays est traversé du nord au sud par le fleuve Mékong mais n'a aucune ouverture maritime. Le climat est tropical à régime de moussons avec une saison des pluies d'avril à octobre. On distingue des montagnes dans le nord du pays, des plaines fertiles (comme dans la région de la capitale, Vientiane, notre première zone d'étude, située dans la plaine alluviale du Mékong) et de hauts plateaux dans la région de Champassak, notre deuxième zone d'étude.

Les données économiques montrent que le taux de croissance du Laos est relativement stable depuis les 10 dernières années : 7,2% en 2008, 7,5% en 2009, avec une inflation à 8,3% en 2012 (Tertrais, 2014). Le PIB est de 15,8 milliards de dollars (117^{ème} rang mondial en 2016) dont 30% relèvent du secteur agricole en n'utilisant que 6% du territoire (« PIB (\$ US courants) | Data », 2018). Avec un PIB par habitant de 2 457,4 USD (en 2017) qui le place au 140^{ème} rang mondial, le Laos reste un des pays les plus pauvres d'Asie du sud-est avec 26% des habitants qui vivent avec moins d'1,25 USD/jour. En comparaison, le PIB par habitant est de 1 384,4 USD au Cambodge, 2 343,1 USD au Vietnam et 6 593,8 USD en Thaïlande.

Le Japon est de loin celui qui apporte l'aide économique la plus importante au Laos. L'Australie, le Japon et la Chine y sont les principaux investisseurs. Le principal fournisseur est la Thaïlande (64 % des importations) et les principaux acquéreurs sont la Thaïlande (20 %), la France (8%) et le Japon (3%). Le Laos fait partie de la Zone de Soutien Prioritaire (ZSP) française, ayant fait partie de l'empire colonial français au début du XX^{ème} siècle.

Notre première zone d'étude, la province de Vientiane, est située sur la rive gauche du Mékong et compte 820 940 habitants (« Laos – PopulationData », 2017). La capitale est le centre politique depuis 1975 d'un des derniers régimes communistes, et est également, depuis le milieu des années 80, le centre économique d'un marché ouvert à la libéralisation (« Cirad - La recherche agronomique pour le développement », 2018).

La population nationale (de 6,6 millions d'habitants) croît de 1,7% par an mais sa densité est faible (27 habitants au km²). Il existe une grande diversité ethnique, fruit des migrations de populations à travers les siècles. Le pays rassemble 47 ethnies appartenant à 5 familles ethnolinguistiques ; les Austro-asiatiques ou Lao Theung (20%), les Tai-Kadai ou Lao Loum (ethnie dominante), les Miao-Yao aussi appelés Hmong ou Lao Soung (7%), les Sino-Tibétains (1%) et les Tibéto-Birmans (3%). Notre première zone d'étude de la province de Vientiane est très majoritairement peuplée par l'ethnie dominante Tai-Kadai (92,5%) alors que la seconde zone d'étude, située dans la région de Champassak, compte majoritairement des Austro-asiatiques. La religion bouddhiste Theravada est pratiquée par 67% de la population.

Soixante dix pourcent de la population laotienne vit en milieu rural avec 40% d'habitants de moins de 15 ans, un taux d'alphabétisation de 73% et une espérance de vie de 62 ans.

III.3.1.2. Zones d'études

Au Laos, notre première zone d'étude était localisée dans la province de Vientiane. Les 38 villages des 3 districts péri-urbains de Sangthong, Naxaithong, Pakgnum où nous avons travaillé sont situés près de la grande route qui traverse la province dans l'axe nord-sud, au niveau d'une vallée bordée par le Mékong (figure 14).

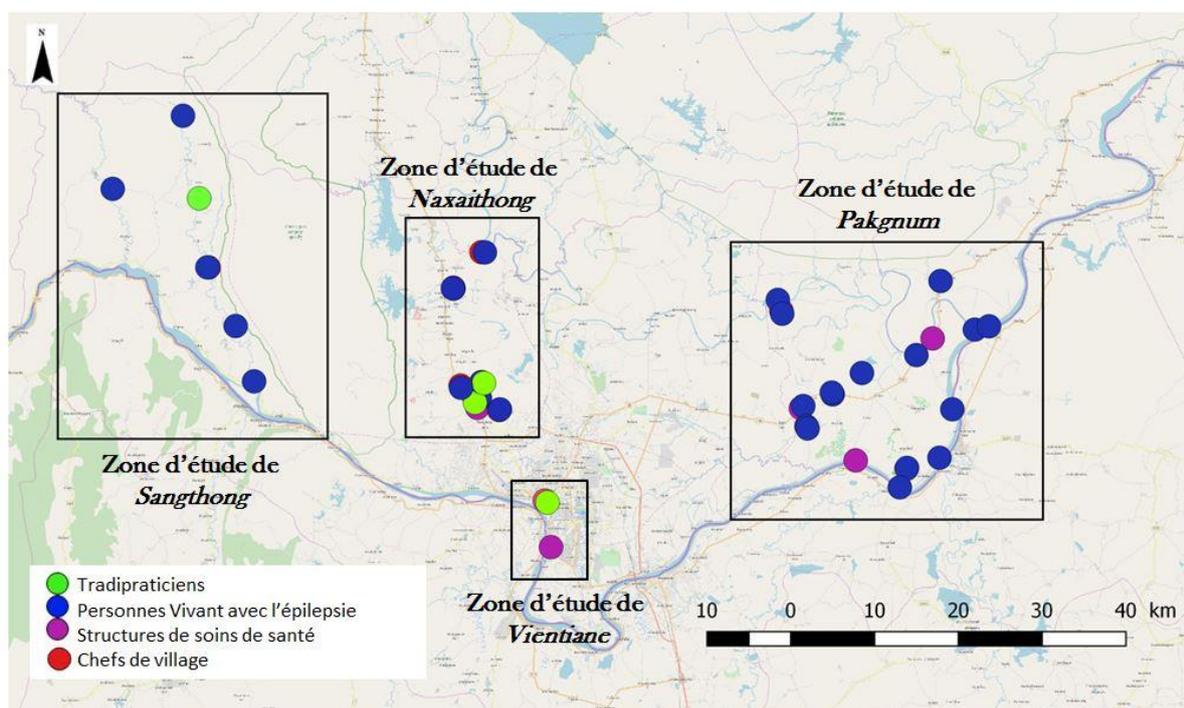


Figure 14 : Cartographie des zones d'étude de la province de Vientiane, Mai 2017, Laos, QGIS 2.14

Nous avons également réalisé une partie de notre étude dans 2 villages des 2 districts urbains de Chantaboury et de Sisattanak (Vientiane capitale) et plus particulièrement sur un marché de plantes, le Khua Din Market, et à l'Institut de médecine traditionnelle.

Notre seconde zone d'étude se situait dans la province de Champassak où nous avons effectué des enquêtes dans 31 villages, localisés sur les berges du Mékong ou sur le plateau des Bolavens. Les interviews ont été menées en collaboration avec le Centre de médecine traditionnelle, appartenant à l'hôpital provincial de Champassak. Le plateau est une région élevée du sud du Laos, avec une altitude variant de 1 000 à 1 350 mètres, il est traversé par plusieurs rivières et possède de nombreuses cascades. C'est une zone rurale, fertile et agricole, la principale activité du plateau étant la production de café, de caoutchouc et de bananes. Le nom Bolaven fait référence à l'ethnie Laven qui a historiquement dominé cette région. Le détail des zones d'étude est représenté figures 15 et 16.

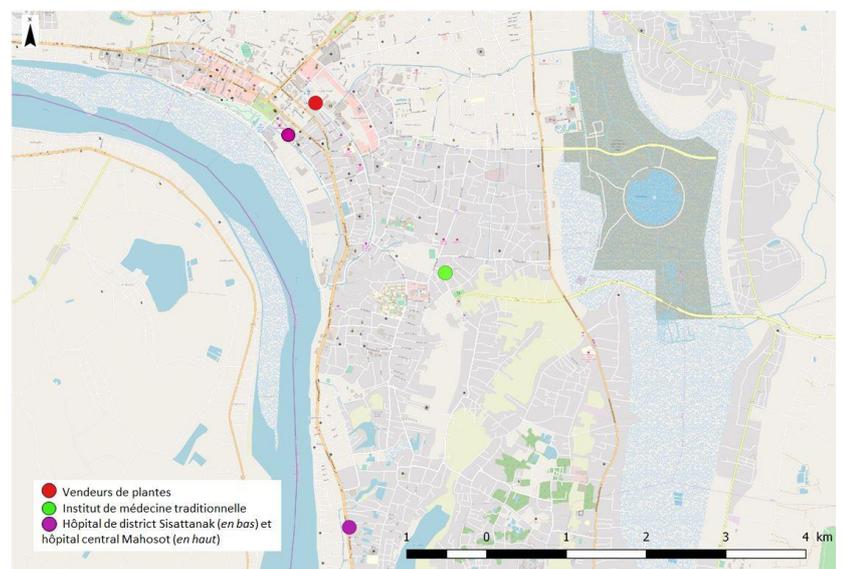
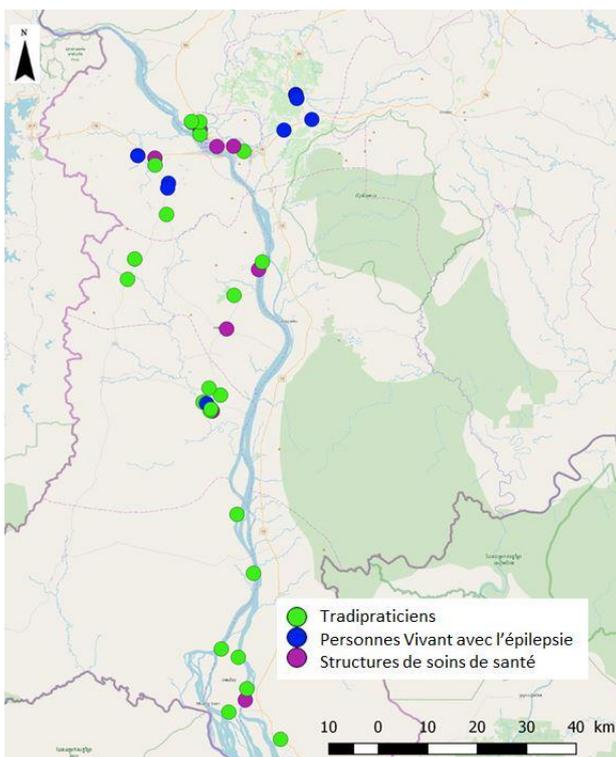


Figure 15 : Cartographie de la zone rurale de la province de Champassak, Mars 2017, Laos, QGIS 2.14

Figure 16 : Cartographie de la zone urbaine de la capitale de Vientiane, Avril 2017, Laos, QGIS 2.14

III.3.2. Précisions méthodologiques

La méthodologie utilisée au Pérou a été mise en œuvre au Laos. Nous allons, dans cette partie, rappeler les éléments-clés et apporter des précisions méthodologiques.

III.3.2.1. Echantillonnage

- Taille de l'échantillon

Au Laos, en 2014 et 2015, le programme DHeVELoP a mené une étude quasi-expérimentale pour évaluer une stratégie d'intervention basée sur un dépistage actif dans les villages et les foyers et un suivi des PVE identifiées (Chivorakoun et al., 2016). Les villages ont été sélectionnés en fonction de la taille de la population et de la distance au premier centre de santé, afin d'être représentatifs des différentes situations dans le district. Ce programme d'intervention nous a permis d'identifier 87 PVE en novembre 2015.

- Critères d'inclusion

Pour rappel, les critères d'inclusion utilisés ont été les mêmes qu'au Pérou : une étude épidémiologique avait été menée au préalable afin d'identifier les Personnes Vivant avec l'Epilepsie. Le diagnostic réalisé par des médecins s'appuyait sur les dossiers cliniques des PVE, leurs antécédents personnels, et enfin sur une confirmation par un neurologue. Les tradipraticiens ont été identifiés en interrogeant les PVE, et les vendeurs de plantes ont été interrogés au marché, à un moment où il n'y avait pas d'acheteurs sur leur stand.

III.3.2.2. Mise en place des enquêtes

- Formation des enquêteurs

L'enquête s'est déroulée du 20 février 2017 au 25 mai 2017. Préalablement à la mise en œuvre, le projet a été présenté dans les Unités de santé provinciales et de district de Champassak, Pakgnum, Naxaithong et Sangthong et dans tous les centres de santé des villages de la zone d'étude. Une formation d'une journée a été organisée à l'IFMT afin d'expliquer les objectifs de l'étude et de former les enquêteurs à l'application du questionnaire.

Deux enquêteurs étaient chargés des entretiens. Chaque entretien se déroulait de la manière suivante : présentation de l'enquêteur et de la structure (IFMT et Association pour les Personnes vivant avec une Epilepsie (APE)), présentation de l'étude et de ses objectifs et explication des consentements éclairés. Toutes les interviews étaient faites en lao en présence d'un médecin et de l'investigateur principal. Des supports d'Information, Education, Communication (IEC) élaborés au cours du programme DHeVELoP ont été distribués aux

PVE lors des enquêtes (explications sur l'épilepsie, conduite à tenir devant une crise épileptique, numéro de téléphone de l'APE).

- Validation des questionnaires

La collecte des données s'est déroulée grâce à des entretiens semi-dirigés, avec les mêmes questionnaires que ceux utilisés au Pérou et qui avaient été pré-testés au préalable pour validation. Les questionnaires ont été traduits du français au lao, en les adaptant au contexte socio-culturel et linguistique du Laos. Ils sont présentés en annexes 6 et 7 de ce manuscrit.

III.3.2.3. Collecte des données

Les enquêtes ont été menées avec l'aide de facilitateurs qui avaient une bonne connaissance des villages des différentes régions d'étude et des patients. Ils étaient le plus souvent des chefs de village ou des personnels des centres de santé (infirmiers, médecins) de la zone.

Afin d'identifier les espèces citées par les patients, tradipraticiens et vendeurs de plantes au cours de l'enquête, nous avons réalisé une collecte de plantes sur un marché de Vientiane, le Khuan Din Market. Dans le cas où les patients, tradipraticiens et vendeurs de plantes ne connaissaient pas les noms scientifiques des espèces végétales et pour les espèces que nous n'avons pas pu identifier, les noms vernaculaires ont été relevés et sont présentés dans le tableau en annexe 13.

III.3.2.4. Identifications botaniques

L'identification des échantillons d'herbier a été effectuée au Centre de Médecine Traditionnelle de Vientiane, en collaboration avec le botaniste de l'herbarium. La nomenclature des familles, genres et espèces de plantes a été comparée à la nomenclature des bases de données Tropicos® et The Plant List®. Les échantillons d'herbier sont présentés en annexe 14.



Figure 17 : Collecte de données au Khuan Din market, Vientiane, mars 2017



Figure 18 : Collecte de données chez un mau ya, Champassak, mai 2017

III.3.2.5. Analyses statistiques

Les analyses statistiques sont les mêmes que celles réalisées au Pérou. L'échantillon de PVE du Laos était de petite taille donc nous n'avons pas pu faire les analyses en sous-groupes PVE ayant pris des plantes / PVE n'ayant jamais pris de plantes.

III.3.2.6. Considérations éthiques

Le comité d'éthique du Ministère de la Santé du Laos a validé le protocole pour une durée initiale d'1 an à partir d'avril 2016, puis l'autorisation a été renouvelée pour couvrir toute la période d'étude (annexe 15). Les dispositions éthiques prises au Laos étaient les mêmes que celles du Pérou.

III.3.3. Résultats de l'étude menée au Laos

Nous présenterons, dans un premier temps, les résultats obtenus au Laos, puis nous étudierons les convergences et divergences des données obtenues au Laos par rapport à celles retrouvées au Pérou.

III.3.3.1. Populations étudiées

Nous présentons les diagrammes de flux obtenus dans les populations d'étude ainsi que les principales caractéristiques des patients et des tradipraticiens inclus.

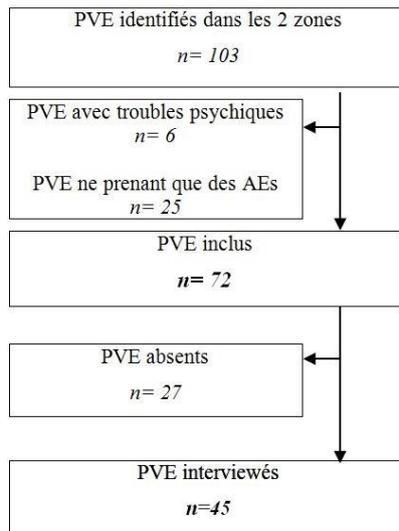
- Patients épileptiques du Laos

a. Diagramme de flux

Soixante-douze patients ont été inclus dans l'étude et parmi eux 45 ont participé. Le taux de réponse était de 62,5%. Le diagramme de flux du nombre de sujets inclus dans l'étude est présenté figure 19.

Parmi les 103 patients éligibles de l'étude, nous avons visité le domicile de 72 patients. Nous avons exclus les PVE ayant des problèmes de santé mentale et ceux prenant uniquement des AEs, d'après une enquête menée quelques mois plus tôt. Quand les patients étaient absents de leur domicile, nous revenions les jours suivants en informant leur famille de notre venue, et malgré cela, nous n'avons pas pu retrouver tous les patients. En effet, 27 patients n'ont pas été localisés à leur domicile : la plupart du temps, ce sont des patients ayant un emploi agricole dans un autre village.

Identification des PVE (programme Dhevelop, 2014-2015)



AEs : Antiépileptiques, PVE : Personnes Vivant avec l'Epilepsie

Figure 19 : Diagramme de flux du nombre de Personnes Vivant avec l'Epilepsie dans l'étude du Laos

b. Caractéristiques sociodémographiques des PVE

Les patients étaient interrogés à leur domicile ; 88,9% des patients ont pu répondre seul au questionnaire, alors que dans 11,1% des cas c'est une personne de la famille qui a été interrogée. Lors des entretiens indirects, c'est la mère qui était le plus souvent désignée pour répondre au questionnaire, dans près de 80% des cas.

Les caractéristiques sociodémographiques des PVE incluses dans l'étude du Laos sont rapportées dans le tableau. Le sex ratio montrait une distribution égale entre les hommes et les femmes. Les PVE du Laos étaient jeunes, avec près de 70% des PVE qui avaient moins de 40 ans. Les PVE avec une activité agricole et sans profession étaient retrouvées en majorité. Moins d'un quart des patients avaient atteint le niveau d'éducation secondaire avec environ 11% d'analphabètes. La plupart des patients étaient mariés et de religion bouddhiste.

Tableau 11 : Caractéristiques socio-démographiques des patients du Laos

	PVE Laos (n=45)	
	Effectif	Pourcentage (%)
Sexe (homme)	24	53,3
Age		
2-19 ans	4	8,9
20-29 ans	14	31,1
30-39 ans	12	26,7
40-49 ans	8	17,8
50-59 ans	6	13,3
>60 ans	1	2,2
Activité socio-professionnelle		
Agriculteur	26	57,7
Etudiant	1	2,2
Sans profession	9	22,3
Autres	4	8,9
Commerçant	4	8,9
Niveau d'éducation		
Analphabète	5	11,1
Primaire	24	53,4
Secondaire	10	22,2
Supérieur	6	13,3
Statut marital		
Célibataire	21	46,7
Marié	23	51,1
Autres	1	2,2
Religion		
Religion majoritaire	41	91,1
Religions minoritaires	4	8,9

PVE : Personnes Vivant avec l'Epilepsie

- Tradipraticiens et vendeurs de plantes

a. Diagramme de flux

Trente tradipraticiens (*mau ya* en lao) ont été identifiés dans les zones d'étude du Laos ; 29 ont participé et 1 *mau ya* était décédé. Trente-six vendeurs de plantes ont été inclus et parmi eux, 28 ont été interviewés car les autres vendeurs s'exprimaient en langue Hmong pour laquelle nous n'avions pas d'interprète. Le diagramme de flux est présenté sur la figure 20.

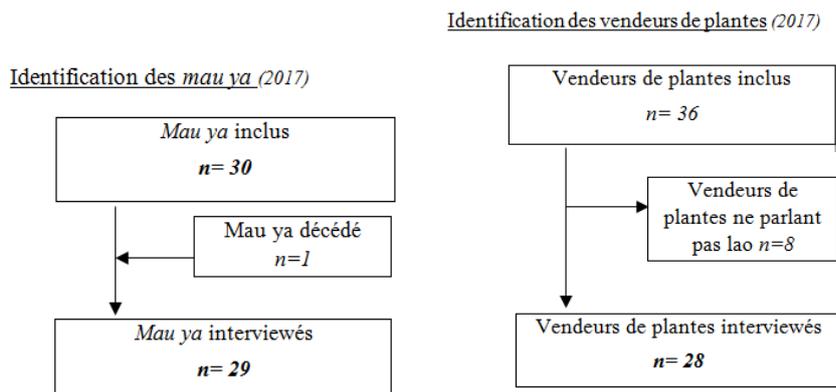


Figure 20 : Diagramme de flux des tradipraticiens et vendeurs de plantes au Laos

b. Caractéristiques des tradipraticiens et vendeurs de plantes

Le profil type du tradipraticien qui a été retrouvé est un homme marié, vivant en famille, avec des enfants, et de religion bouddhiste exclusivement. Une seule femme était mau ya et la moyenne d'âge était de 64,2 ans. Les vendeurs de plantes avaient des profils différents puisqu'il s'agissait de femmes pour 93%, d'un âge moyen de 39,7 ans. Seulement 17,9% des vendeurs étaient bouddhistes, 78,6% étaient animistes et 10,7% étaient chrétiens.

Parmi les 29 mau ya, 14 ont appris la médecine traditionnelle par filiation (grands-parents, parents, oncles), 8 par l'apprentissage auprès d'anciens tradipraticiens, 3 ont fait leur formation en tant que moines au sein de la pagode, 2 disent avoir un « esprit qui vit avec eux » et qui leur a montré les plantes médicinales et 2 ont appris par eux-mêmes, à travers des lectures. Parmi les 28 vendeurs de plantes, 27 ont appris par transmission familiale et seulement 1 des vendeurs a fait l'initiation auprès d'un ami.

III.3.3.2. Connaissances sur l'épilepsie par les PVE

- Dénominations de la maladie

L'épilepsie était dénommée « sak bar mou » c'est-à-dire la maladie du cochon fou en lao ou « lok lom sak » qui signifie la même chose en thaïlandais. Ce nom a été donné à l'épilepsie car le malade qui convulse aurait la même attitude qu'un cochon « en colère » (selon un tradipraticien) ou « qui va mourir » (selon un vendeur de plantes). On retrouve également le nom de « maladie des nerfs », « maladie des tendons », « maladie du vent » (la notion d'éléments et d'équilibre perturbé de ces éléments du corps est retrouvée dans le processus de guérison par les plantes et les cérémonies traditionnelles), « maladie de la convulsion », « la syncope », « sans conscience », « spasme des muscles », ce qui se réfère plutôt aux symptômes. Terme très général, la « maladie du cerveau » est employée ainsi que « maladie psycho-neurologique ».

- Origine et causes de la maladie

Les causes de la maladie citées par les patients ont été rapportées dans le tableau 12. Les PVE pouvaient évoquer plusieurs causes qu'ils pensaient responsables de leur maladie. Les PVE ont répondu en majorité ne pas connaître l'élément déclencheur de l'épilepsie. La cause traumatique est la cause citée le plus souvent, suivie par la fièvre et les antécédents familiaux de la maladie. Les « autres » causes évoquées étaient un problème d'intestin (car le patient avait mal au ventre avant la crise), le paludisme, la méningite et une hydrocéphalie.

Tableau 12 : Etiologies de l'épilepsie citées par les Personnes Vivant avec l'Epilepsie

Nombre de citations	PVE au Laos (n=49)	
	Nombre	Pourcentage (%)
Problèmes émotionnels	2	4,1
Neurocysticercose	1	2,0
Hérédité	5	10,2
Sorcellerie	0	0,0
Nourriture	0	0,0
Fièvre	7	14,3
Choc thermique	0	0,0
Traumatisme crânien	8	16,3
Malformations cérébrales	4	8,2
Intoxication	2	4,1
Maladie des nerfs	4	8,2
Problèmes hématologiques	3	6,1
Autres	4	8,2
Ne sait pas	9	18,4

PVE : Personnes Vivant avec l'Epilepsie

- Description des signes perçus

Les symptômes évoqués étaient les mêmes pour les PVE et tradipraticiens ; convulsions, spasmes et contractures musculaires, chute, perte de conscience (« syncope »), salivation, émission d'urine. L'émission de salive a été citée par 82,3% des tradipraticiens.

- Schéma de « transmission » de l'épilepsie

La croyance assez répandue que les PVE pouvaient contaminer les autres personnes par la salive a été retrouvée chez 20,7% des tradipraticiens. Parmi ces tradipraticiens, 50% informaient qu'il était interdit de toucher les malades pendant une crise sous peine d'« être contaminé » à son tour. Pour 21,4% des vendeurs de plantes de la communauté Hmong, la maladie était transmise par la salive d'animaux (notamment le bœuf et le porc) par ingestion de légumes ou d'aliments souillés. On retrouvait aussi la notion de maladie héréditaire qui serait transmise par les parents pour 13,8% des tradipraticiens. Un seul *mau ya* et deux

vendeurs de plantes ont souligné que ce n'était pas une maladie contagieuse. Un vendeur de plantes a cité le fait que les personnes qui ne respectaient pas « les traditions » seraient punies en devenant épileptiques. Certains PVE étaient contaminées car, selon un tradipraticien, elles avaient touché le marteau avec lequel avait été frappé un porc.

III.3.3.3. Attitudes face à la guérison de l'épilepsie et à son traitement

Deux tradipraticiens pensaient que la maladie n'était pas traitable, 4 affirmaient que cela dépendait des cas, 4 qu'elle était traitable au minimum en 1 mois, 6 en moins d'un mois et 7 en moins d'une semaine. Seulement 25% des vendeurs de plantes avaient fourni une réponse à cette question ; 3 pensaient que la maladie n'était pas curable, 3 qu'elle l'était en moins d'une semaine et 1 vendeur affirmait qu'il fallait au minimum 2 ans.

Les préférences des patients face aux différents types de traitement sont reportées dans le tableau 13. Les PVE traitées préféraient se soigner avec les antiépileptiques dans 60,0% des cas. Aucun patient n'a déclaré vouloir se soigner uniquement avec des plantes.

Tableau 13 : Opinion des patients sur les différents types de traitements

	PVE du Laos (n=45)	
	Effectif	Pourcentage (%)
Traitement avec des AEs	27	60,0
Traitement avec des plantes	0	0,0
Les 2 traitements simultanés	8	17,8
Ne sait pas	10	22,2

AEs : Anti-épileptiques, PVE : Personnes Vivant avec l'Epilepsie

III.3.3.4. Pratiques de soins

Nous avons cherché à évaluer le recours à la médecine traditionnelle et à la médecine conventionnelle dans le traitement de l'épilepsie.

- Recours à la médecine traditionnelle

Le pourcentage de recours à la médecine traditionnelle était de 71,1%. Ce pourcentage correspond au nombre de patients qui ont utilisé des remèdes à base de plantes et/ou des rituels et/ou des remèdes composés d'animaux et de minéraux. Le tableau 14 montre la répartition des remèdes traditionnels utilisés par les patients, les *mau ya* et les vendeurs de plantes dans la prise en charge des PVE.

La proportion de patients épileptiques ayant déjà utilisé des plantes au cours de leur maladie était de 57,8% au Laos. Il était intéressant de constater que les traitements à base de plantes sont de loin les plus populaires ; plus de 90% des patients ayant utilisé la médecine

traditionnelle ont utilisé des plantes. En parallèle, dans la population des tradipraticiens, 2 d'entre eux n'avaient pas prescrit ce type de remèdes car (i) un des *mau ya* pensait que l'épilepsie n'était pas traitable (ii) le deuxième ne connaissait pas de plantes pour traiter cette maladie. Parmi les vendeurs de plantes, 11 (39,3%) n'avaient jamais prescrit de remèdes pour l'épilepsie. Les raisons évoquées étaient qu'ils ne pouvaient plus trouver dans la forêt les plantes médicinales efficaces et donc qu'il était nécessaire de prendre un AE, que l'épilepsie s'améliorait en 2 ou 3 jours ou encore qu'ils n'avaient pas la connaissance des remèdes à utiliser mais savaient que l'on pouvait utiliser des plantes ou des cérémonies traditionnelles pour prendre en charge les crises. Les plantes étaient utilisées par près de 90% des *mau ya*, 57,8% des PVE et seulement 25% des vendeurs de plantes sur le marché pour soigner l'épilepsie. Nous détaillerons le contenu des remèdes dans la partie dédiée.

Tableau 14 : Nature des remèdes traditionnels utilisés au Laos en fonction des acteurs

<i>Nombre de personnes ayant utilisé :</i>	Patients (n=45)		Tradipraticiens (n=29)		Vendeurs de plantes (n=28)	
	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)
Un remède traditionnel	32	71,1	27	93,1	17	60,7
Un remède à base de plantes	26	57,8	26	89,7	7	25
Des rituels	18	40	2	6,9	7	25
Un remède d'origine minérale ou animale	6	13,3	9	31	2	7,1
Ne sait pas le type de remède	7	15,6	0	0	3	10,7

- Recours à la médecine conventionnelle

Le pourcentage de recours aux médicaments antiépileptiques par les PVE était de 88,9%. Tous les patients avaient été évalués par les médecins de l'association, mais certains n'avaient jamais eu de traitement avec des AEs.

Un patient épileptique pouvait avoir eu recours jusqu'à 6 traitements différents à base d'AEs au cours de sa maladie. Un traitement est défini comme l'association des 2 paramètres Molécule utilisée/Posologie. Par exemple, si un patient prenait la carbamazépine et que la dose était augmentée de 2 à 3 comprimés par jour, le traitement était considéré différent. Au total, pour les 40 patients ayant utilisé au moins un médicament au cours de la pathologie, 67 traitements avec des médicaments avaient été rapportés. Le phénobarbital était le médicament largement le plus utilisé (44,3%), suivi de la phénytoïne (11,4%). Les autres AEs retrouvés étaient dans l'ordre : la carbamazépine, le diazépam et l'acide valproïque. Plus de 30% des patients n'avaient pas souvenir des AEs qui leur avaient été prescrits. Trois

PVE avaient eu un traitement de première intention à base d'injection de vitamines et/ou d'oxygène.

Tableau 15 : Pourcentage de recours à la médecine conventionnelle et aux médicaments antiépileptiques

	Patients (n=45)	
	Effectif	Pourcentage (%)
Nombre de patients ayant utilisé un antiépileptique	40	88,9
	Nombre total d'utilisations de médicaments (n=70)	
Phénobarbital	31	44,3
Phénytoïne	8	11,4
Carbamazépine	4	5,7
Diazepam	3	4,3
Acide valproïque	1	1,4
Ne sait pas	23	32,9

III.3.3.5. Prise en charge de première intention de l'épilepsie

Les PVE s'adressaient en premier aux médecins généralistes (pour 68,9%) et ils étaient pris en charge par l'hôpital (47,1%), la clinique (20,6%) et enfin les hôpitaux ou cliniques de Thaïlande pour 17,6% des PVE. Les autres personnes consultées en 1ère intention étaient des infirmiers, des vendeurs de plantes ou encore des membres de la famille du patient.

Tableau 16 : Structures de soins de première intention du traitement de l'épilepsie

	Laos (n=45)	
	Effectif	Pourcentage (%)
Structures conventionnelles		
Neurologue	0	0,0
Médecin généraliste	31	68,9
Programme	1	2,9
Hôpital	15	47,1
Clinique	6	20,6
Cabinet médical	0	0,0
Centre de santé	0	0,0
Autre pays	5	17,6
Structures traditionnelles		
Centres de médecine traditionnelle	0	0,0
Tradipraticien	11	24,4
Autres (famille, vendeurs de plantes)	3	6,7

III.3.3.6. Les remèdes phytothérapeutiques utilisés dans le traitement de l'épilepsie

- Description des remèdes

Vingt-six remèdes à base de plantes ont été recensés par les patients au Laos, 28 remèdes par les tradipraticiens et 5 remèdes par les vendeurs de plantes au marché. Les tradipraticiens et vendeurs de plantes ont cité de 0 à 3 remèdes à base de plantes.

La majorité des remèdes à base de plantes était délivrée sous forme de petits sachets contenant les éléments végétaux secs à préparer en décoction.

La voie orale était très largement retrouvée et seulement 5% des remèdes étaient appliqués par voie topique. Les traitements étaient majoritairement pris tous les jours et même toute la journée au Laos, puisqu'il fallait le boire « comme de l'eau » pour 60% des préparations. Ils étaient associés, dans plus de 95% des cas, à un régime alimentaire qui interdisait la consommation de viande de porc, canard, dinde, bœuf, d'aliments glacés, de piment, de café, de boissons gazeuses et quelquefois de poisson.

- Espèces végétales utilisées

Sur les 26 patients prenant un remède à base de plantes, 4 patients soit 15,4% ont été capables de donner le nom des espèces végétales contenues dans le ou les remèdes qu'ils utilisaient pour traiter l'épilepsie.

Au total, 87 espèces différentes ont été citées. Il était intéressant de constater que les tradipraticiens et vendeurs ont donné le nom d'un plus grand nombre d'espèces que les patients. Seulement 1 espèce commune a été citée par les tradipraticiens, vendeurs et PVE au Laos, ce qui représentait un pourcentage infime. Sur les 7 espèces de plantes citées par les PVE, aucune n'a été citée plusieurs fois par cet échantillon.

Le fruit d'*Entada rheedii* Spreng. et le rhizome du « curcuma » étaient les espèces les plus citées (par 8% des tradipraticiens et vendeurs de plantes). Nous observons qu'approximativement 80% des espèces n'ont été citées qu'une fois par les patients et par les tradipraticiens, ce qui représentait une convergence d'usage faible.

Concernant le travail de collecte, 16 espèces végétales et 16 échantillons ont été collectés. Trois espèces végétales ont été identifiées par le botaniste de l'Institut de Médecine Traditionnelle de Vientiane au Laos. Il s'agissait de *Calotropis gigantea* (L.) Dryand., *Curcuma longa* L. et *Entada rheedii* Spreng. Les noms vernaculaires des espèces végétales collectées sont donnés en annexe 13.

III.3.4. Résultats de l'approche comparée entre le Pérou et le Laos

Nous allons présenter dans cette partie les résultats des tests comparatifs réalisés pour les variables d'intérêt collectées au Pérou et au Laos.

III.3.4.1. Caractéristiques socio-démographiques

Nous avons testé l'ensemble des caractéristiques socio-démographiques. Une différence significative a été observée pour les critères suivants : (i) l'âge : les PVE du Pérou étaient réparties équitablement entre les différentes classes d'âge, alors que les patients du Laos étaient globalement plus jeunes ($p=0,008$), (ii) les catégories socioprofessionnelles : on retrouvait une répartition significativement différente avec un plus grand nombre d'étudiants au Pérou et de commerçants au Laos ($p<0,001$) et (iii) le statut marital : les patients étaient mariés ou célibataires au Laos, alors que l'on retrouve 24,1% de patients en concubinage ou veufs au Pérou ($p=0,002$).

Tableau 17 : Caractéristiques socio-démographiques comparées des patients du Laos et du Pérou

	PVE du Laos (n=45)		PVE du Pérou (n=228)		p
	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)	
Sexe (homme)	24	53,3	113	49,6	
Age					
2-19 ans	4	8,9	45	19,8	p=0,008
20-29 ans	14	31,1	30	13,2	
30-39 ans	12	26,7	40	17,5	
40-49 ans	8	17,8	44	19,3	
50-59 ans	6	13,3	41	18,0	
>60 ans	1	2,2	28	12,2	
Activité socio-professionnelle					
Agriculteur	26	57,7	68	29,8	p<0,001
Etudiant	1	2,2	32	14,0	
Sans profession	9	22,3	87	42,6	
Autres	4	8,9	25	11,0	
Commerçant	4	8,9	6	2,6	
Niveau d'éducation					
Analphabète	5	11,1	27	11,8	p=0,216
Primaire	24	53,4	93	40,8	
Secondaire	10	22,2	86	37,7	
Supérieur	6	13,3	22	9,7	
Statut marital					
Célibataire	21	46,7	100	43,9	p=0,002
Marié	23	51,1	73	32,0	
Autres	1	2,2	55	24,1	
Religion					
Religion majoritaire	41	91,1	209	91,7	p=0,866
Religions minoritaires	4	8,9	19	8,3	

III.3.4.2. Critères de jugement principal : le pourcentage de recours à la médecine traditionnelle et aux plantes

La comparaison du pourcentage de recours à la médecine traditionnelle montre qu'il n'y avait pas de différence significative entre le Pérou et le Laos ($p=0,56$). Nous retrouvons le même résultat pour le recours aux remèdes à base de plantes ($p=0,73$).

Tableau 18 : Comparaison du recours à la médecine traditionnelle entre le Laos et le Pérou

	PVE du Laos (n=45)		PVE du Pérou (n=228)		p
	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)	
Recours à la médecine traditionnelle	32	71,1	152	66,7	0,56
Recours aux remèdes à base de plantes	26	57,8	138	60,5	0,73

III.3.4.3. Effets indésirables et efficacité des traitements

- Traitements conventionnels

Nous avons comparé l'efficacité ainsi que les effets indésirables rapportés par les PVE prenant un traitement à base d'AE au Pérou et au Laos. La différence était significative entre les PVE du Pérou et du Laos ($p=0,025$) car un plus nombre de PVE laotiennes rapportaient une réduction du nombre de crises. Il n'y avait pas de différence significative pour les effets indésirables ($p=0,06$).

- Traitements à base de plantes

La différence était significative entre les PVE du Pérou et du Laos ($p<0,001$) car, au Laos, aucun PVE ne pensait que les remèdes à base de plantes étaient efficaces. Il n'y avait pas de différence significative pour les effets indésirables ($p=0,75$).

III.3.5. Discussion commune du recours à la médecine traditionnelle au Laos et au Pérou

Nous allons, par cette discussion en trois parties, faire un tour d'horizon des éléments convergents et des divergences observées dans les deux études de terrain sur le plan épidémiologique et ethnopharmacologique.

III.3.5.1. Similitudes entre le Pérou et le Laos

- Pourcentage de recours aux remèdes traditionnels

L'importance de l'utilisation de la médecine traditionnelle observée au Pérou et au Laos est liée aux connaissances sur son usage dans les sphères culturelles concernées et à une riche biodiversité, comme le suggèrent plusieurs études (Bussmann et al., 2010; Fadiman, 2000). L'OMS rapportait une utilisation de la médecine traditionnelle par la population qui va de 40% en Colombie jusqu'à 70% au Chili pour l'Amérique Latine. En Asie du sud-est, la Corée présentait également un pourcentage de recours hétérogène au sein du même pays, allant de 30% en milieu urbain jusqu'à plus de 70% en zone rurale (« WHO | WHO traditional medicine strategy », 2018).

Notre étude a fourni un pourcentage global de recours à la médecine traditionnelle qui était de 71,1% au Laos, très proche des 66,7% du Pérou. Si l'on compare ces pourcentages avec les chiffres respectifs de 57,8% et 60,5% de recours à la phytothérapie, celle-ci était majoritairement utilisée, surtout au Pérou.

- Pratiques associées au recours aux plantes

Dans les deux pays, l'emploi des rituels pour l'épilepsie (purifications, cérémonies avec les moines, etc) était décrit par 6,9% des tradipraticiens au Laos *versus* 40% des PVE, et par 90% des tradipraticiens au Pérou contre 16% des PVE. La mise en évidence de la neurocysticercose comme étiologie principale de l'épilepsie, responsable de près de 50% des épilepsies dans la zone (Moyano et al., 2014a), était un des résultats du programme du CSG et malgré cela, seulement 18% des patients citaient la neurocysticercose comme étiologie possible de l'épilepsie au Pérou (1 patient au Laos car atteint de cette maladie).

Nous avons pu constater qu'il y avait une stigmatisation non seulement sur la maladie en tant que telle, mais aussi sur les pratiques associées ; au cours des entretiens, certains patients n'avaient par exemple pas su nous donner le nom du tradipraticien alors qu'ils affirmaient être allés le voir quelques mois plus tôt. De même, certains patients ne voulaient pas raconter leur expérience spirituelle, de par les perceptions existant autour des pratiques des curanderos (Pérou) ou des moines (Laos) ; « si le secret est dévoilé, le traitement ne marchera plus ».

- Déficit de traitement conventionnel

Au Laos, en première intention dans le traitement de l'épilepsie, le pourcentage de recours aux structures conventionnelles était de 68,9% contre 24,4% pour le recours aux tradipraticiens. Au Pérou, les chiffres étaient plus équilibrés et l'avantage était à la médecine traditionnelle puisque 45,2% consultaient en premier un curandero et 42,1% un médecin généraliste. Le déficit thérapeutique au Pérou (définition dans la partie I.2.3) a été réduit de 11%, puisqu'il est passé de 75% en 2006 (Moyano et al., 2014a), avant l'intervention du Centre de Santé Global (CSG), à 64% en 2015. Au Laos, après le déroulement des programmes DHeVELoP et Initiative (programmes présentés dans la partie I.5.2.2), le déficit thérapeutique est passé de 95,1% à 89% dans la zone d'intervention, soit une réduction de 6,1%. La molécule la plus fréquemment citée au Laos était le phénobarbital (44,3%), suivie de la phénytoïne (11,4%), de la carbamazépine (5,7%) et de l'acide valproïque (1,4%).

Au Pérou, on retrouvait les mêmes molécules mais dans un autre ordre ; la carbamazépine était employée en premier lieu (33,2%), suivie de la phénytoïne (17,8%), du phénobarbital (7,2%) et de l'acide valproïque (5,6%) qui sont des AEs de 1ère génération des crises partielles et généralisées tonico-cloniques. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les AEs de 1ère génération avaient un coût moins élevé et surtout étaient les seuls disponibles dans les structures.

Certains auteurs ont mentionné une crise de confiance des habitants du Laos envers leur système de santé publique (Mignot, 2002). En fait, il semblait que le niveau de qualification des agents communautaires de santé au Laos soit encore insuffisant (Boumard & Gentil, 2005), même si le personnel des centres de santé primaires et les médecins des hôpitaux de district étaient formés et compétents (Meyer et al., 2010) et que les pharmacies étaient approvisionnées de manière régulière par le programme DHeVELoP. Dans une étude conduite au Laos, même lorsque le tradipraticien était consulté en première intention, la médecine traditionnelle était plutôt considérée comme un complément au traitement médicamenteux pour le soutien spirituel (Tran et al., 2007) et dans certains cas, la consommation de plantes médicinales était employée pour prendre en charge les troubles psychosociaux des PVE (Tran et al., 2008).

Le recours aux plantes pourrait donc être un déterminant du déficit thérapeutique, malgré le contexte particulier du CSG de Tumbes et des programmes d'intervention menés au Laos, autorisant une accessibilité économique et géographique facilitée pour les patients épileptiques (Bounlu et al., 2018).

- Modalités d'administration des remèdes à base de plantes

Les remèdes étaient administrés par voie orale (dans 84% des cas au Pérou et 82% au Laos), quotidiennement et associés à une diète dans plus de 95% des situations au Pérou et au Laos. L'interdiction de consommer du porc, des aliments glacés et gras, de l'alcool et du café était directement associée aux croyances sur les causes de la maladie, aussi appelée « maladie du cochon fou » au Laos et fortement reliée à la neurocysticercose au Pérou. Ces interdits alimentaires sont présents pour de nombreuses maladies et groupes culturels en Amérique Latine, notamment en Amazonie (Valadeau et al., 2010).

III.3.5.2. Points de divergences entre le Pérou et le Laos

- Nature des pratiques de médecine traditionnelle

Les rituels étaient utilisés par 40% des PVE au Laos (cérémonies avec les moines bouddhistes, de cultes animistes) *versus* 16% au Pérou (cérémonies, rituels de purifications avec des bains), alors que les animaux et minéraux (os, dents, griffes, becs d'animaux et pierres) étaient employés par 13,3 % des PVE laotiennes et un peu plus de 2% des PVE péruviennes. Au Laos, aucune PVE n'a cité la sorcellerie comme cause probable mais 18,4% disaient ne pas connaître l'étiologie de la maladie et utilisaient des rituels. Au Pérou, 9% des patients avaient une conception surnaturelle de la maladie, ce qui pourrait expliquer le faible recours aux rituels par les patients.

- Nomadisme médical et frontalier

Au Pérou, le médecin traditionnel était la personne majoritairement consultée en 1^{ère} intention, malgré la présence du CSG (15% des patients s'adressaient en premier à cette structure). Ce paramètre était cependant difficile à évaluer car d'un côté, le CSG existait depuis une dizaine d'années (ce qui est peu à l'échelle d'une maladie chronique comme l'épilepsie), mais de l'autre, il était connu par les patients car la consultation ainsi que la distribution des médicaments y étaient gratuites. Trois patients avaient eu recours en même temps à un remède à base de plantes et à un antiépileptique. Ce phénomène pouvait avoir lieu à l'insu des patients, puisque certains curanderos n'hésitaient pas à rajouter du phénobarbital à leurs préparations à base de plantes. En parallèle, des médecins conseillaient aux patients d'associer des plantes, principalement sous forme d'infusion, au traitement AE.

Au Laos, la situation était différente puisque le médecin à l'hôpital restait le premier recours (47,1%), suivi par le tradipraticien (24,4%), puis par des consultations dans des cliniques privées (20,6%). Enfin, nous avons observé un recours non négligeable aux soins en Thaïlande (pour 17,6% des PVE). L'objectif de ces migrations transfrontalières était de

bénéficier d'un diagnostic fiable et d'une première prescription de qualité, ce qui posait problème puisque le renouvellement de la prescription dans les structures de soins communautaires au Laos n'était pas toujours possible (Bounlu et al., 2018).

- Accessibilité financière au traitement

Au Pérou, nous avons évalué l'accessibilité financière des patients aux traitements conventionnels et traditionnels. Le coût moyen d'un traitement pour un remède traditionnel était d'environ 80 soles (prix moyen indiqué par les patients), *versus* 250 soles (tradipraticiens). La différence de prix pouvait s'expliquer par le fait que certains patients achetaient directement les plantes aux yerbateros du marché, ce qui leur revenait beaucoup moins cher que les bouteilles à base de plantes faites par le curandero. Le salaire minimum au Pérou était de 750 soles (« Pérou - Salaires », s. d.) : le prix du traitement représentait de 10 à 30% du salaire minimum, ce qui constituait une dépense conséquente pour le foyer. A la mise en place du projet par le CSG, les AEs ont été distribués gratuitement et à domicile. Après quelques années, les traitements étaient déposés dans les postes de soins (sortes de petits dispensaires qui pouvaient donner les premiers soins) présents dans chaque village. Depuis 2012, le CSG ne disposait plus des moyens pour distribuer les AEs gratuitement dans les villages, mais les patients pouvaient venir au CSG pour bénéficier d'un suivi et d'une consultation gratuits.

Au Laos, le traitement antiépileptique a été distribué gratuitement pendant la durée du programme Initiative, ce qui a ensuite posé un problème de pérennisation et de suivi des PVE. En effet, une fois le programme arrêté, l'adhérence au traitement était réduite (Chivorakoun, 2015). Avec le programme DHeVeloP, la mise en place de volontaires de santé villageois qui assuraient le suivi et la distribution des AEs permettait une réduction du déficit thérapeutique. Dans le cadre de notre étude, nous avons pu revoir les PVE qui avaient suivi ces deux programmes ; la plupart étaient conscientes de l'importance de prendre un traitement AE journalier mais en l'absence du projet, n'avaient pas les ressources financières nécessaires, et quand bien même, l'approvisionnement des pharmacies des villages en AEs était pauvre. La pérennisation des acquis concernant l'accessibilité et le maintien d'une gamme diversifiée d'AEs est un des enjeux majeurs suite à la réalisation de tels programmes interventionnels (Bounlu et al., 2018).

- Structures et ressources de médecine traditionnelle et conventionnelle

Les structures de soins traditionnels n'existaient pas dans notre zone d'étude de Tumbes, contrairement à d'autres régions du pays où des unités de Médecine complémentaire ont été mises en place, notamment à Piura et Trujillo (OPS & OMS, 2000). La structure conventionnelle de référence de l'épilepsie dans la zone, le CSG, était bien pourvue, avec

présence d'un dispositif EEG, d'un CT-scan et d'un laboratoire capable de réaliser des tests immunologiques pour le diagnostic étiologique (neurocysticercose). Soixante-sept neurologues exerçaient dans le pays (Carrasco Cortez et al., 2008) et nous n'avons pas d'indications sur le nombre de tradipraticiens.

Au Laos, les hôpitaux provinciaux étaient dotés de centres de médecine traditionnelle qui travaillaient en collaboration avec les professionnels de santé pour fournir des préparations à base de plantes, produits dérivés des plantes et animaux utilisés en médecine traditionnelle (Sydara et al., 2005). Ces centres avaient aussi une activité de recherche et développement sur les procédés de fabrication des préparations à base de plantes et des techniques agricoles. Les personnels des centres traditionnels étaient principalement des professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers), des botanistes et des chercheurs, ce qui facilitait grandement les interactions avec les structures de soins. Contrairement au Pérou, les structures conventionnelles ne possédaient pas d'équipements spécialisés pour le diagnostic. Cependant, l'élément le plus préoccupant était le manque de ressources humaines, 9 neurologues pour tout le pays (Chivorakoun et al., 2012), le diagnostic des épilepsies généralisées se faisant sur l'examen du patient et l'histoire clinique.

Au Pérou, la structure créée pour l'intervention est bien implantée dans la région de Tumbes, avec un accroissement de la zone d'action à la région de Piura et un rayonnement important au niveau national (nombreux projets de recherche ancillaires et collaboration avec l'université Cayetano Heredia de Lima). Au Laos, l'intervention des différents programmes se traduit par la création d'une association de patients présente au niveau de la capitale, sous couvert du Ministère de la Santé, et qui a pour objectif de diffuser l'information dans tout le pays.

III.3.6. Conclusion

Au Laos et au Pérou, la médecine traditionnelle a une place de choix dans l'itinéraire thérapeutique des Personnes Vivant avec l'Epilepsie. Elle est essentiellement basée sur l'utilisation de plantes médicinales, mais est associée à des pratiques appartenant à des codes culturels précis propres à chaque pays. Le déficit de traitement dit conventionnel est également un dénominateur commun aux deux zones d'étude.

Malgré une hétérogénéité dans la position de la médecine traditionnelle accordée par le système de soins ainsi que dans l'accès géographique et financier aux traitements conventionnels entre le Laos et le Pérou, les modalités de recours à cette médecine sont semblables.

Les patients, essentiellement au Laos, ne rapportaient pas une efficacité des traitements à base de plantes. L'évaluation de l'efficacité de la médecine traditionnelle sur des modèles d'épilepsie pourrait être une perspective de recherche intéressante pour tâcher de répondre à cette préoccupation.

Pour prendre en considération notre dernier objectif d'évaluation de l'efficacité des plantes utilisées dans la prise en charge de l'épilepsie, une étude pilote a été menée. De nombreux types de modèles de crises sont disponibles en préclinique : crises induites *in vitro* sur des coupes cérébrales de rongeurs ou *in vivo* par des agents chimiques. Ces derniers provoquent des épisodes paroxystiques, rarement prédictifs de la maladie. Nous avons donc réalisé une revue de la littérature qui avait pour objectif de faire un état des lieux des modèles existants, afin de pouvoir choisir le modèle qui serait le plus pertinent dans le cadre de notre étude.

III.4. Etude de faisabilité de la validation, sécurisation, rationalisation de l'utilisation des plantes médicinales

III.4.1. Etat des lieux des modèles utilisés

Nous avons réalisé une recherche électronique sur les modèles *in vitro* et *in vivo* utilisés dans l'évaluation pré-clinique des molécules antiépileptiques s'est déroulée *via* Pubmed. Nous avons utilisé les termes « modèles précliniques » et « épilepsie ».

III.4.1.1. Tests utilisés pour la détection de substances thérapeutiques antiépileptiques

Le modèle idéal permettrait le screening d'un grand nombre de molécules, serait facile à mettre en œuvre, rapide, peu coûteux et pourrait prédire parfaitement l'activité clinique des AEs. Malheureusement, ce modèle n'existe pas, d'où la discussion qui suit sur les modèles disponibles, avec leurs forces et leurs limites.

- Modèles *in vitro*

Les modèles *in vitro* sont utilisés en premier pour fournir les données nécessaires dans la phase précoce de l'identification d'un nouveau médicament et nécessitent un plus petit nombre d'animaux (Ohno & Higashima, 2002).

a) Tests de liaison aux récepteurs

De nombreux neuromédiateurs sont impliqués dans la genèse de l'épilepsie ; les essais *in vitro* s'intéressent particulièrement à la liaison aux récepteurs GABA-A, aux récepteurs au NMDA, à l'AMPA et à la glycine. Les ligands naturels ou synthétiques (benzodiazépines, anticonvulsivants) se fixent sur certains sites des récepteurs afin de modifier leur perméabilité aux ions et ainsi modifier le potentiel d'action membranaire et donc l'activité neuronale. Les essais de liaison consistent à mettre en présence le récepteur, un inhibiteur compétitif et l'extrait de plantes ou le médicament à tester. Si on prend l'exemple de la strychnine qui est un inhibiteur compétitif de la glycine et qui peut se lier à un site allostérique du récepteur à la glycine dans la moelle épinière et dans le tronc cérébral, on

observe que la strychnine réduira l'affinité du récepteur pour l'AE, ce qui déclenchera des convulsions dues à l'insuffisance de l'inhibition par l'AE. On peut ainsi mesurer le pourcentage d'inhibition et ainsi conclure à l'efficacité de la substance testée.

b) Enregistrements des potentiels électriques

1. Stimulations téaniques répétées

La stimulation se fait sur des coupes au niveau du cortex endonasal et de l'hippocampe, à des fréquences de 100 Hz, pendant 2 secondes et cela est répété 8 à 10 fois. Sur les coupes de cortex, on observe 3 types de décharges épileptiformes ; de courte durée (50-120ms), des décharges spontanées et des décharges prolongées (10-90s). Les décharges sont obtenues avec des stimulations téaniques répétées.

Ce modèle permet d'élucider assez facilement le mécanisme d'action des AEs car il met en évidence la connexion neurone/synapse. Les potentiels de dépolarisation et hyperpolarisation lors des crises sont mis en évidence par l'EEG. L'effet des AEs est facilement identifiable car on observe une diminution de la dépolarisation après la crise et les potentiels d'hyperpolarisation observés présentent une analogie avec les crises observées cliniquement. On peut dire que ces modèles sont relativement prédictifs car les résultats ne sont pas significativement différents de ceux retrouvés *in vivo*. On observe cependant une grande variabilité de la fréquence des décharges épileptiformes spontanées.

2. Coupes corticales de cerveaux de souris via pentenyltétrazole

Une molécule proconvulsivante, le pentenyltétrazole (PTZ), est injectée 3 fois par semaine à des souris qui font des convulsions cloniques au cours de la 4^{ème} semaine. Les souris sont ensuite sacrifiées et on mesure les décharges spontanées épileptiformes sur les coupes de cortex. L'avantage de ce modèle est que les animaux utilisés ne sont pas « naïfs de crises » mais qu'ils ont déjà eu des convulsions de leur vivant. Cela en fait un modèle valable pour le screening initial des AEs. Cependant, il a été observé que ce modèle n'apporte pas de données supplémentaires par rapport aux modèles *in vivo* stimulés par PTZ et que les résultats sont identiques à ceux obtenus avec des coupes de cerveaux de souris naïves. Il y a beaucoup de variabilité dans la réponse aux AEs et ce modèle ne peut être utilisé pour étudier les mécanismes d'action.

- Modèles *in vivo*

Les modèles *in vivo* ont l'avantage de permettre une meilleure compréhension du mécanisme de base des crises et de l'épilepsie et ils ont permis la découverte, l'identification et les essais précliniques de nombreux AEs. Ils apportent un plus grand nombre de données

que les modèles *in vitro*, notamment ils permettent l'évaluation de la spécificité de la molécule contre différents types de crises et d'épilepsies. Ce sont des modèles spécifiques pour tester les AEs sur les crises pharmaco résistantes et les crises chroniques. Ils peuvent également fournir une comparaison des profils d'effets indésirables des AEs sur les animaux épileptiques *versus* non épileptiques. Ils apportent une estimation précise des concentrations plasmatiques d'AEs à utiliser pour les essais cliniques et ont permis la découverte de thérapies pouvant prévenir ou modifier le développement de l'épilepsie après des lésions cérébrales ou des maladies. Mis à part les modèles transgéniques, ce sont de vieux modèles (> 60 ans) et des modèles « de crise » et non des modèles « d'épilepsie » à part entière car le mécanisme de l'épilepsie est très complexe. Ces modèles permettent l'identification de molécules ayant des caractéristiques communes avec celles déjà découvertes, ne permettent pas l'évaluation de l'activité de tous les AEs car chacun a un mécanisme d'action spécifique (par exemple, si une molécule a un effet AE important et que son mécanisme d'action n'est pas concordant avec les modèles utilisés, on pourrait passer à côté de la molécule). Les modèles *in vivo* sont utiles pour le screening des traitements symptomatiques des crises : il faudrait trouver d'autres modèles pour l'identification de molécules efficaces dans les épilepsies réfractaires et prenant en compte les variabilités interindividuelles, notamment quant au profil de tolérance.

a) Stimulations chimiques

De nombreuses molécules sont utilisées pour provoquer des crises aiguës d'épilepsie et nous les avons retrouvées tout au long de nos travaux. Il s'agit, par ordre décroissant de fréquence d'utilisation, du pentenyltetrazole (PTZ), de la strychnine, de la picrotoxine, de la pilocarpine, de l'isoniazide et de la bicuculline.

Une perfusion veineuse est le plus souvent réalisée dans les veines de la queue à l'aide d'une pompe à perfusion, afin d'injecter les molécules proconvulsivantes. Les crises induites sont de différents types ; crises myocloniques ; contractions myocloniques généralisées, crises cloniques généralisées des membres postérieurs et antérieurs (avec ou sans perte de réflexes), des crises cloniques permanentes avec extension du membre antérieur suivie le plus souvent d'une extension du membre postérieur.

Le premier avantage de ce type de modèles est que ce sont les premiers utilisés ayant mis en évidence l'efficacité des benzodiazépines et de l'acide valproïque. Ils prédisent correctement les effets antiépileptiques car on s'aperçoit que les doses d'AEs nécessaires sont les mêmes chez les animaux dont la crise a été induite par stimulation chimique et chez les animaux « naturellement » épileptiques. Ils sont utilisables chez plusieurs espèces et les souris sont très sensibles aux stimulations chimiques, donc cela provoque des crises

sévères (voire de la mortalité). De plus, on peut déterminer le seuil de crise plusieurs fois sur un même animal, donc on utilise un plus petit nombre d'animaux et les doses efficaces sont sans différence significative avec le modèle MES décrit ci-dessous (qui produit pourtant des crises plus sévères). Cependant, il n'y a pas de suppression des crises induites après action des AEs, les modèles évaluent seulement la latence des crises. La stimulation chimique ne permet pas l'étude de l'épilepsie chronique et il faut sélectionner la dose appropriée. De plus, ce ne sont pas des modèles fiables pour déterminer l'activité AE sur les crises non convulsives (absences et crises myocloniques). Ils ne sont pas efficaces pour tester la phénytoïne, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le topiramate, la prégabaline, le levetiracetam et le lacosamide.

b) Stimulations électriques

1. *Maximal electroshock seizures*

On les appelle aussi électroconvulsions, électrochocs ou encore Maximal Electroshock Seizures (MES). La crise est induite par une courte stimulation électrique en courant alternatif de 50Hz, 500 volts, au niveau transcornéen ou transauriculaire et pour une durée de 0.2 s. Le choc est délivré à travers des "ear clip electrodes" par un générateur (type rodent shocker, type221, Hugo Sachs, Freiburg, Allemagne). Ce modèle induit des crises tonico-cloniques partielles pouvant se généraliser.

Les avantages de ce modèle est qu'il permet de tester de nombreuses molécules, qu'il est rapide à mettre en œuvre et qu'il est simple à réaliser. Il présente de nombreuses limites ; il induit des crises aiguës et n'est donc pas un modèle de maladie à part entière. De plus, la durée et la latence de la première crise tonico-clonique induite par MES sont équivalentes chez les souris épileptiques et non épileptiques. C'est un modèle qui ne prédit pas l'efficacité sur les crises partielles, il génère des données difficiles d'interprétation et enfin ne peut pas prédire l'activité de certains AEs comme l'ethosuximide, le levetiracetam, le vigabatrin et la tiagabine.

2. *Stimulation à basse fréquence*

Aussi appelé « 6 Hz test », il génère des potentiels de basse fréquence, à travers une électrode placée au niveau de la cornée. Le stimulus est constitué de signaux rectangulaires de 0.2 ms avec 6 pulses/seconde durant 3 secondes. Ce modèle génère des crises cloniques uni ou bilatérales, des crises toniques, des crises psychomotrices récurrentes dans le système limbique et la mort des animaux dans certains cas.

Les avantages du modèle sont que les convulsions sont proches de celles observées cliniquement puisque ce sont des crises complexes partielles ou généralisées. A des doses

intermédiaires, la phénytoïne redevient efficace, alors que de nombreux AEs ne le sont pas sur ce modèle. Le modèle est utilisable pour les crises pharmaco résistantes et les souris épileptiques chroniques sont plus sensibles aux AEs avec cette stimulation, avec notamment un seuil convulsivant plus faible. De plus, on peut mettre en évidence les comportements anxieux des animaux en évaluant leur activité. C'est donc un modèle utile et peu coûteux. Les inconvénients de ce modèle sont qu'à hautes doses de phénytoïne (60mg/kg), elle ne montre pas d'effets anticonvulsivants avec un effet qui peut être proconvulsivant à haute dose ; ce modèle n'est pas prédictif. De plus, le levetiracetam à forte dose, l'acide valproïque, le brivaracetam et la rétigabine ne suppriment pas les crises induites.

3. Stimulation du lobe temporal

Les crises sont provoquées par l'application répétée de stimuli électriques via une électrode implantée profondément dans le système limbique au niveau de l'amygdale basolatérale et de l'hippocampe des rats. Cela provoque des crises partielles secondairement généralisées.

Ce modèle a l'avantage d'induire des épilepsies chroniques, d'augmenter la sensibilité aux crises et aux autres altérations cérébrales (similitude avec les humains) et c'est un des seuls modèles qui prédit l'efficacité contre les crises partielles. Il est cependant coûteux, laborieux, nécessite une longue période avec la réalisation d'EEG et de monitoring vidéo pour le suivi. Il est également soumis à une grande variabilité interindividuelle, à une variation entre le pré et post traitement pour le contrôle de la fréquence des crises car le test se fait sur une longue période (chronicité). La lamotrigine n'est pas efficace sur les crises induites par ce modèle.

- Modèles génétiques

Les modèles génétiques seront détaillés un peu plus loin, car ce sont eux que nous avons utilisés dans notre étude pilote. Ils ont l'avantage de provoquer des crises spontanées récurrentes, proches du mécanisme de l'épilepsie humaine. Ils constituent donc véritablement des modèles de « maladie » et sont utilisables pour la détermination de l'activité des AEs dans les crises non convulsives. De plus, ils permettent d'élucider précisément le spectre et la puissance de l'activité anticonvulsivante des AEs. Ils sont coûteux, longs et difficiles à mettre en place, et ne permettent pas de comparaison avec les modèles préalablement existants.

III.4.2. Méthodologie de l'étude pilote

III.4.2.1. Réalisation des tests

- Matériel végétal

Malgré l'utilisation de « botellas curadas » qui contiennent des mélanges de plantes, l'évaluation pharmacologique a été faite sur des extraits provenant d'une seule espèce de plante.

Les 2 espèces végétales ont été sélectionnées selon leur convergence d'usage ; il s'agissait des feuilles de *Melissa officinalis* L. (11% des citations d'usage) et des racines de *Valeriana officinalis* L. (25% des citations d'usage). La matière végétale utilisée provenait du fournisseur de plantes IPHYM. Un total de vingt échantillons d'extraits éthanoliques et aqueux de ces deux plantes ont été préparés pour évaluation de l'activité antiépileptique sur des modèles de rongeurs.

- Extractions

Les remèdes traditionnels utilisés étaient la décoction dans de l'eau ou la macération dans des alcools. La composition de l'extrait dépendant fortement du type de solvants et des conditions d'extraction, nous avons préparé pour les racines de *Valeriana officinalis* L. et les feuilles de *Melissa officinalis* L. deux extraits chacun : un extrait aqueux d'une décoction réalisée en 30 minutes et un extrait éthanolique obtenu par macération à température ambiante dans de l'éthanol à 45 degrés pendant 7 jours, afin d'être plus proche des préparations traditionnelles.

Au total, ces deux extraits contenaient des métabolites de polarité élevée à moyenne. Afin de mettre en place une méthode d'extraction reproductible, nous avons contrôlé les paramètres suivants :

- la méthode de broyage : utilisation d'un broyeur « Cross Beater Mill SK 100 Retsch » et broyage de 500 g de chaque plante,
- la taille de la poudre végétale : utilisation d'un tamis de 4 mm,
- la méthodologie d'extraction : par un évaporateur « Accelerated Solvent Extractor (ASE 150 Dionex) » avec un volume de rinçage de 60 ml,
- la température et la pression : 100°C à 12 bars.

L'éthanol a été éliminé par évaporation sous Rotavapor et l'eau par lyophilisation. Le processus d'extraction ASE réduisait le coût et la consommation de solvants, et permettait une extraction plus rapide avec un excellent contrôle de la température et de la pression.

- Chromatographies

Nous avons utilisé un système 60/38/2 à base de cyclohexane /acétate d'éthyle/acide acétique. Les extraits obtenus par macération éthanolique et ceux obtenus avec l'extraction accélérée de solvant n'ont pas montré de différences qualitatives sur le profil chromatographique, alors que les extraits aqueux sont légèrement différents.

- Tests biologiques utilisés

Deux modèles ont été utilisés dans notre étude pour prédire l'efficacité préclinique des racines de *Valeriana officinalis* L. et des feuilles de *Melissa officinalis* L. Il s'agit du modèle de souris du lobe méso-temporal (MTLE) et du modèle de rat (GAERS). Ces tests ont été développés au sein de l'UMR Inserm 1216 de l'Institut des Neurosciences à Grenoble (GIN) et réalisés au sein de SynapCell, une entreprise de biotechnologie spécialisée dans le screening de potentielles molécules antiépileptiques.

Modèle de souris MTLE : Des souris C57BL/6 âgées de 12 semaines ont reçu une injection unilatérale de kaïnate dans l'hippocampe dorsal sous anesthésie générale. Au même moment, une électrode bipolaire a été implantée au même endroit. Quatre semaines après l'intervention, les animaux épileptiques ont été sélectionnés en fonction de la récurrence des décharges paroxystiques spontanées de l'hippocampe (HPD). L'effet des extraits de plantes a été testé selon un protocole de dépistage et de dose-réponse.

Modèle de rat GAERS : Des rats de trois mois de la colonie grenobloise de GAERS ont reçu une implantation sous anesthésie générale d'électrodes corticales positionnées sur le cortex frontal et pariétal et fixées sur la tête des animaux par du ciment dentaire, comme décrit précédemment (Depaulis et al, 2016). Après une semaine de repos, les extraits de plantes ont été testés avec un délai d'au moins 3 jours entre deux injections aux rats.

Dans les deux modèles, l'évaluation de l'efficacité antiépileptique des extraits de plantes était basée sur les enregistrements EEG des crises focales ou généralisées, afin d'évaluer leurs effets sur les crises convulsives et non convulsives. Dans ce protocole de dépistage, l'effet de l'injection aiguë d'extraits a été évalué sur le nombre d'HPD par période de 20 minutes (dans les 70 minutes suivant l'injection) sur n = 4 souris MTLE par condition. Ce protocole a permis d'identifier les extraits ayant le potentiel antiépileptique le plus élevé.

- Détermination des doses

Les doses testées étaient déterminées à partir de celles retrouvées dans la littérature. Pour *Valeriana officinalis* L., les doses de 800 mg/kg pour l'extrait aqueux et de 500 mg/kg pour l'extrait éthanolique ont été retenues (Chow et al., 2011; Rezvani et al. , 2010). Pour *Melissa*

officinalis L., les doses de 400 mg/kg pour l'extrait aqueux et de 200 mg/kg pour l'extrait éthanolique ont été choisies.

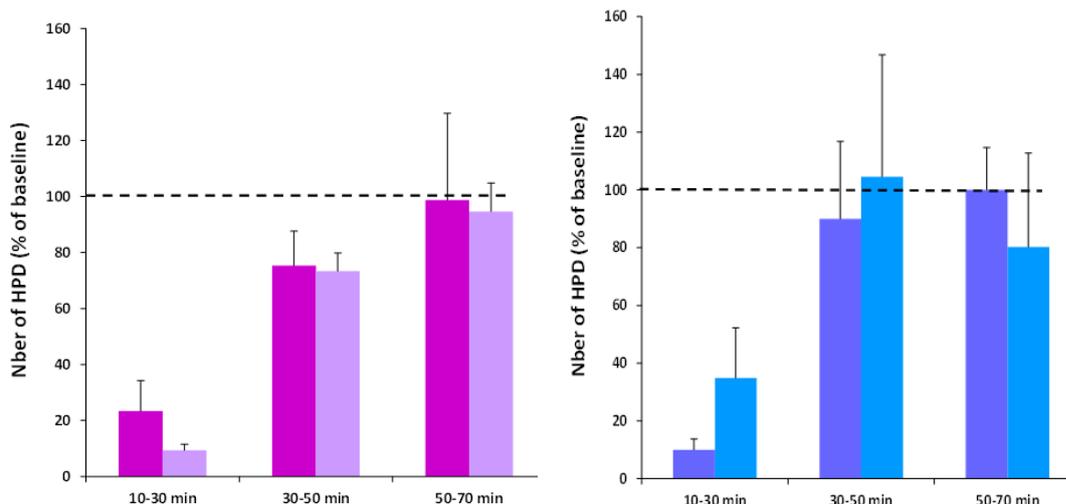
III.4.3. Résultats d'activités in vivo des espèces végétales testées

Sur le modèle MTLE, nous observons l'effet des extraits éthanoliques et aqueux de *Melissa officinalis* L. et *Valeriana officinalis* L. entre 10 et 70 minutes après l'administration des extraits (N=4). Les résultats sont présentés sur la figure 21.

Une réduction du nombre de crises entre 10 et 30 minutes après administration a été observée pour les 4 types d'extraits. L'extrait éthanolique de *Valeriana officinalis* L. permet une réduction des crises à 20% de la baseline et l'extrait aqueux est encore plus efficace puisqu'il réduit les crises à 7,5% de la baseline. L'extrait éthanolique de *Melissa officinalis* L. réduit les crises à 7,5% de la baseline alors que l'extrait aqueux est un peu moins efficace avec une réduction des crises à 37,5% de la baseline.

Entre 30 et 50 minutes après administration, une diminution du nombre d'HPD est observée pour 3 extraits, alors que nous observons un léger effet aggravant des crises pour l'extrait aqueux de *Melissa officinalis* L., à 102% de la baseline. Les extraits de *Valeriana officinalis* L. réduisent les crises à environ 75% de la baseline alors que l'extrait éthanolique de *Melissa officinalis* L. réduit les crises à 90% de la baseline. Nous observons donc une réduction du nombre de crises pour 3 extraits qui persiste mais n'est pas aussi élevée qu'entre 10 et 30 minutes.

Après 50 minutes, les extraits éthanoliques de *Valeriana officinalis* L. et *Melissa officinalis* L. n'ont plus d'effet sur le nombre d'HPD puisque nous observons un retour à la baseline. Les extraits aqueux de *Valeriana officinalis* L. et *Melissa officinalis* L. présentent toujours un effet réducteur du nombre d'HPD, très faible pour l'extrait de *Valeriana officinalis* L. qui est à 97,5% de la baseline et à 80% de la baseline pour l'extrait aqueux de *Melissa officinalis* L. après l'effet aggravant observé entre 30 et 50 minutes.



Effets mesurés entre 10 et 70 minutes après l'administration des extraits sur le modèle de souris MTLE (N=4). Les données sont exprimées en pourcentage de la baseline +/- écart-type. Les lignes en pointillés représentent la baseline (100 %)

Figure 21 : Effet des extraits de *Valeriana officinalis* L. et de *Melissa officinalis* L. sur le nombre de décharges paroxystiques de l'hippocampe (HPD)

L'extrait aqueux de *Valeriana officinalis* L. a été testé sur le modèle GAERS à la dose de 800 mg/kg. Les résultats montrent un effet sédatif élevé sans suppression des décharges pointes-ondes sur ce modèle. Les autres extraits n'ont pas d'activité sur ce modèle.

Sur le modèle MTLE, nous observons donc un effet antiépileptique potentiel à court terme puisque l'effet était réversible en une heure pour les extraits éthanoliques de *Valeriana officinalis* L., *Melissa officinalis* L. et pour l'extrait aqueux de *Valeriana officinalis* L., avec une efficacité plus grande pour ce dernier. Nous observons un effet de l'extrait aqueux de *Melissa officinalis* L., qui entraîne une réduction plus légère mais à plus long terme du nombre d'HPD.

III.4.4. Discussion de l'étude de faisabilité

Cette discussion se découpera en trois parties principales et permettra de faire une synthèse sur la viabilité de l'étude présentée précédemment, d'un point de vue opérationnel dans un premier temps. Nous aborderons ensuite les challenges méthodologiques en jeu à la lumière des résultats préliminaires obtenus.

III.4.4.1. Faisabilité opérationnelle

- Mise en place du consortium

Cette étude impliquait plusieurs équipes appartenant à 2 pays, la France et le Pérou. Les équipes avaient l'expertise pour gérer toutes les étapes du projet ; l'UMR 1094 Inserm était responsable de la coordination, de l'aspect clinique, épidémiologique, des études de terrain et de la diffusion des résultats. La mission de l'UMR 152 IRD était de piloter l'étude ethnopharmacologique avec des approches anthropologiques, chimiques et biologiques. L'EA 1069 LCSN a effectué l'extraction des plantes potentiellement bioactives et pourrait aller plus loin en réalisant la synthèse de molécules, l'analyse de leur structure, l'évaluation de leurs activités biologiques et l'étude de leur mécanisme d'action. L'UMR 1216 Inserm et SynapCell ont évalué l'activité anticonvulsivante des espèces végétales sur des modèles *in vivo*. Le CSG était responsable des aspects logistiques sur le terrain, en raison de sa localisation et de son expérience dans ce domaine. A partir des résultats de cette étude, le consortium multidisciplinaire a monté un projet nommé « Epilepsy Plants Treatment Peru » (EPIToPE) ayant fait l'objet de deux soumissions à l'Agence Nationale de la Recherche (ANR). Le projet a été soumis une première fois en 2016 sous la forme d'une lettre d'intention et la seconde fois en 2017, sous la forme d'un dossier complet dans la catégorie Projet de Recherche Collaborative Entreprise. Cette demande de financement n'a pu aboutir, mais nous avons obtenu par ailleurs un financement de la région Limousin (annexe 17) à hauteur de 40 800 euros, afin de mener à bien une partie de ce travail.

- Aspects réglementaires

Dans le cadre de notre étude portant sur les plantes et leurs utilisations traditionnelles, il ne faut pas négliger l'aspect réglementaire lié à la collecte de données et d'espèces végétales. Une convention sur la biodiversité a été adoptée en 1992, est entrée en vigueur en 1993 suite à la prise de conscience de la nécessité de conserver afin de pouvoir utiliser durablement les ressources naturelles disponibles. Cette convention a également pour objectif le partage juste et équitable des avantages apportés par les ressources génétiques ainsi que les connaissances traditionnelles associées à l'utilisation de ces ressources.

Le protocole de Nagoya a pour objectif de mettre en pratique les principes de cette convention sur la biodiversité. Il a été écrit en 2010 et est entré pour la première fois en vigueur en 2014, et en 2016 en France. Il stipule que chaque état est souverain sur ses ressources génétiques, il reconnaît les connaissances des populations locales et autochtones, crée les conditions d'accès à des ressources génétiques plus prévisibles, assure une plus grande sécurité juridique et plus de transparence pour les fournisseurs et les utilisateurs de ressources génétiques. Enfin, il met en œuvre les dispositions de l'Accès aux ressources génétiques et Partage des Avantages issues de leur utilisation (APA).

L'APA est une procédure du protocole de Nagoya qui est basée sur les accords bilatéraux entre le pays « fournisseur » et le pays « utilisateur » des ressources. Chaque état choisit d'encadrer ou non l'accès à ses ressources génétiques et peut adopter des modalités d'encadrement différentes. Les communautés locales autochtones ont un rôle dans les procédures APA pour l'accès à leurs connaissances et définissent les avantages non commerciaux et commerciaux (application pharmaceutique, agricole, industrielle, dépistage de bioactivité, etc.) qui découlent de l'utilisation des ressources.

De manière plus précise, les domaines d'application de l'APA sont les ressources génétiques (=contenant des unités fonctionnelles de l'hérédité) comprenant :

- les composés génétiques = matériel d'origine végétale, animale, fongique et micro-organismes,
- les composés biochimiques = matériel résultant de l'expression génétique ou du métabolisme de ressources biologiques,
- à l'exception des cellules et tissus humains et des séquences génétiques.

De plus, l'APA englobe aussi les connaissances traditionnelles associées à l'utilisation, donc s'appliquerait à notre étude. L'APA étant entré en vigueur en août 2016 en France, nous n'avons pas engagé la procédure pour l'étude au Pérou. Concernant le Laos, nous avons envoyé une lettre d'intention au point focal en 2018, afin de réaliser les démarches a posteriori. Nous avons eu un échange avec celui-ci qui a bien pris en compte notre demande et qui nous donnera les informations nécessaires à la constitution du dossier. Un exemple de formulaire est donné en annexe 16 et un schéma récapitulatif de la procédure est présenté ci-dessous.

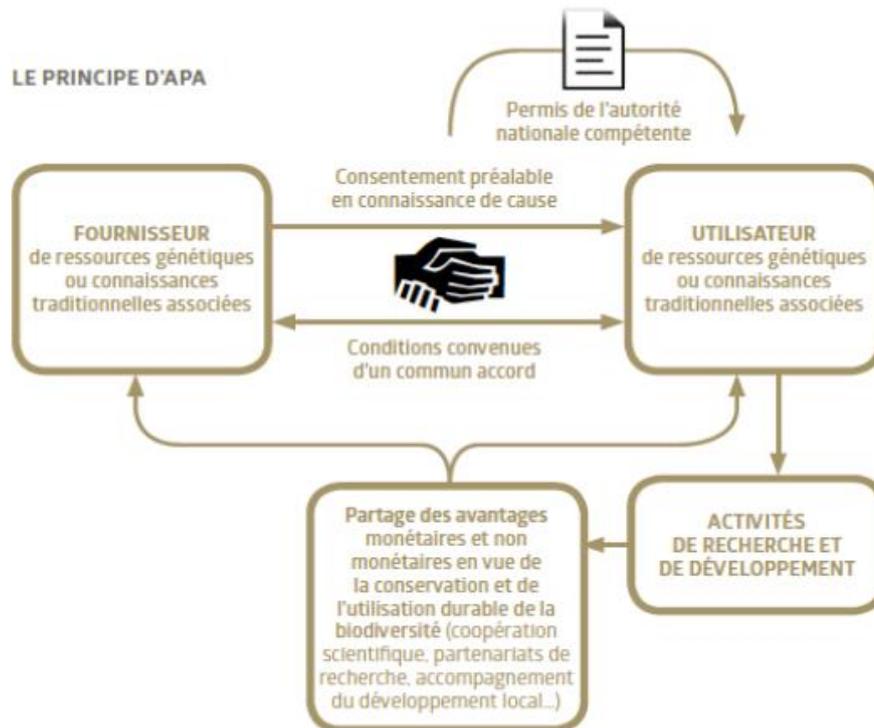


Figure 22 : Le principe d'Accès aux ressources génétiques et Partage des Avantages issues de leur utilisation, (« Guide L'APA, pas à pas - Fondation pour la Recherche sur la Biodiversité - FRB », 2017)

III.4.4.2. Justification et challenges méthodologiques

- Modèles d'épilepsie

Jusqu'à présent, nous avons peu d'éléments qui justifieraient des Médecines Alternatives et Complémentaires (MAC) dans le contrôle de l'épilepsie, et plus particulièrement de l'épilepsie pharmacorésistante. Les données précliniques sur l'effet des MAC ont été obtenues principalement à travers des modèles animaux de crises induites par des agents chimiques ou des électrochocs, modèles qui sont rarement prédictifs de l'épilepsie chronique. Parmi les modèles animaux qui seraient plus pertinents, nous avons sélectionné deux modèles transgéniques d'épilepsie. Le premier est le modèle de souris épileptiques du lobe méso-temporal (MTLE), qui regroupe la plupart des caractéristiques électrophysiologiques et histopathologiques de l'épilepsie du lobe temporal humain (Riban et al., 2002). Ce modèle présente un profil pharmacologique unique avec une résistance à certains AEs spécifiques (Depaulis & Hamelin, 2015; Dureau et al., 2016). Le deuxième modèle d'épilepsie, Genetic Absence Epileptic Rat from Strasbourg (GAERS), est un modèle d'épilepsie généralisée non convulsive similaire aux absences observées chez l'homme (Danover et al., 1998; Depaulis et al., 2016). Ce modèle présente de grandes similitudes électrophysiologiques et pharmacologiques avec les données cliniques. De plus, il peut être utilisé pour identifier les drogues ayant des activités pro-épileptiques.

Les deux modèles animaux évoqués pourraient être utilisés et représenter les formes d'épilepsie étudiées en clinique pour le développement de nouveaux AEs. En effet, le développement de nouvelles molécules suit un processus spécifique, qui consiste à tester en premier les médicaments candidats pour des formes d'épilepsies partielles pharmacorésistantes, puis dans un second temps pour les formes généralisées.

- Optimisation de l'analyse chimique

Mis à part des molécules extraites de *Cannabis sativa* et de *Huperzia serrata* qui sont en cours de développement en tant qu'antiépileptiques (Damar et al., 2016; Gaston et al., 2018), très peu d'études ont été menées pour caractériser les effets antiépileptiques des molécules naturelles issues de la biodiversité. En effet, en utilisant des modèles pharmacologiques *in vivo*, le fractionnement bio-guidé n'est pas possible ou difficilement réalisable. De plus, il a été démontré pour de nombreuses plantes médicinales que l'activité globale est due à la synergie du mélange de composés, et plus rarement à une seule molécule pharmacologiquement active (Deharo & Ginsburg, 2011). Dans ce contexte, les approches réductionnistes classiques ne sont pas bien adaptées pour déchiffrer la synergie ou les effets pro-drogues fréquemment rencontrés dans les plantes. Néanmoins, dans toutes les études pharmacologiques, il est d'une importance capitale de fournir une caractérisation chimique des extraits pour obtenir une valorisation adéquate des résultats obtenus et d'assurer la reproductibilité. C'est pourquoi la majorité des recherches sur les plantes (et les extraits complexes en général) est actuellement basée sur des études métabolomiques (Verpoorte et al., 2005). Les résultats sont obtenus dans un premier temps par une stratégie de déréplication massive permettant de caractériser les composés connus présents dans la littérature et ainsi d'apporter des éléments relatifs aux mécanismes impliqués dans les activités biologiques. Deuxièmement, la connaissance de la chimie des molécules permet d'anticiper une éventuelle toxicité des composés identifiés et permet ainsi d'assurer la sécurité d'utilisation des plantes sélectionnées. Troisièmement, les empreintes chimiques des extraits actifs serviront de profils de référence standardisés pour des études postérieures, lors de la collecte de nouvelles plantes ou la mise au point d'un système de contrôle qualité. La difficulté réside dans la grande diversité chimique des composés d'origine naturelle qui est directement liée à une variabilité importante de leurs propriétés physico-chimiques intrinsèques, ce qui rend leur détection et leur caractérisation difficiles. Le nombre total de métabolites dans un organisme donné, également appelé "métabolome", a été estimé à plusieurs milliers (Kind et al., 2009). Ainsi, l'obtention d'informations précises sur la composition chimique d'extraits naturels complexes obtenus principalement à partir de plantes est une tâche difficile qui exige des méthodes analytiques sophistiquées et avancées (Wolfender et al., 2015). Les méthodes les plus complètes de déréplication impliquent une

approche basée sur la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS) (Chervin et al., 2017). L'expérience, dans le domaine de la déréplication des produits naturels, a montré que 10 à 50% des caractéristiques LC-MS détectées ($m/z \times RT$) sont identifiées dans un mélange complexe (Gaudêncio & Pereira, 2015). Dans le cadre d'un projet ultérieur, chaque plante sera extraite à l'aide de trois méthodes différentes (extraction aqueuse, hydro-alcoolique et éthanolique) afin d'augmenter la gamme de polarité et d'être aussi proche que possible avec les préparations traditionnelles. Une analyse approfondie de chaque extrait nécessite le déploiement de méthodes de caractérisation complètes et adaptées à leurs propriétés physico-chimiques intrinsèques qui sera faite grâce à la LC-MS.

III.4.4.3. Résultats préliminaires

Nous avons sélectionné les 2 espèces végétales qui avaient la plus grande convergence d'usage lors de notre enquête ethnopharmacologique du Pérou ; il s'agissait des feuilles de *Melissa officinalis* L. (11% des citations d'usage) et des racines de *Valeriana officinalis* L. (25% des citations d'usage).

- Cas de *Valeriana officinalis* L.

La plante la plus largement citée par les patients dans l'enquête ethnopharmacologique du Pérou, *Valeriana officinalis* L., retarderait la survenue de crises provoquées par le pentenyltetrazole (Torres-Hernández et al., 2015). *Valeriana officinalis* L. a été signalée par plusieurs neurologues comme ayant des effets antiépileptiques chez certaines PVE, probablement en raison de l'acide isovalérique, un composant dont la formule est proche de l'acide valproïque (Eadie, 2004). Il a été démontré que l'extrait aqueux de cette plante supprime les crises induites par irradiation de l'amygdale chez le rat qui est un modèle d'épilepsie du lobe temporal (Rezvani et al., 2010). Une autre espèce de valériane, *Valeriana edulis* Nutt., aurait également un effet anti-convulsivant (Oliva et al., 2004). Au contraire, *Valeriana prionophylla* Standl. retrouvée au Guatemala ne montre pas d'effet anti-convulsivant (Holzmann et al., 2011). L'importance de l'identification de l'espèce est bien soulignée ici car des plantes du même genre n'ont pas les mêmes propriétés pharmacologiques. Dans notre étude, il a été compliqué d'établir une correspondance entre noms vernaculaires et scientifiques à partir du moment où les personnes interviewées ne nous ont pas montré la plante. En effet, les remèdes les plus couramment prescrits sont des mélanges de plantes bouillies en décoction ou des macérations à froid. Ces remèdes sont préparés par les tradipraticiens et il est impossible d'identifier les espèces contenues dans ces bouteilles.

Une étude a montré que *Passiflora edulis* Sims et *Valeriana officinalis* L., deux espèces citées par les patients et tradipraticiens dans notre étude, pourraient aggraver les effets

indésirables de type somnolence des AEs. Elle rappelle que les plantes sont des produits actifs, qui doivent être utilisées avec précaution dans le traitement de l'épilepsie car leur activité anti-convulsivante a certes pu être démontrée chez l'animal mais aucune étude n'a mis en évidence la sécurité et l'efficacité chez l'homme (Spinella, 2001).

- Cas de *Melissa officinalis* L.

Les feuilles de *Melissa officinalis* L. citées par les patients et tradipraticiens, présentaient une des convergences d'usage les plus élevées. La plante n'était pas connue pour avoir des propriétés anticonvulsivantes mais pour réduire le stress oxydant des cellules (Guginski et al., 2009) et agirait au niveau du système nerveux central dans la réduction de la douleur (Abu-Al-Basal, 2010). L'évaluation de l'activité sur la GABA-transaminase *in vitro* à l'aide de cerveau de rat a montré que l'extrait méthanolique de *Melissa officinalis* L. était un inhibiteur puissant de l'enzyme, entraînant une augmentation de l'activité du GABA comme la plupart des AEs (Awad et al., 2009). Ces données soulignent que dans de nombreux PED, les plantes médicinales joueraient un rôle dans les soins des PVE, et seraient des pistes thérapeutiques qui mériteraient un examen approfondi de leur efficacité et leur sécurisation.

III.4.5. Conclusion

Suite à cette étude pilote, il serait intéressant d'évaluer l'effet de l'injection aiguë d'autres plantes sélectionnées par des critères précis de décision menant à l'évaluation pharmacologique. Ces critères pourraient être basés sur :

- des données ethnopharmacologiques quantitatives, c'est-à-dire sur la convergence d'usage. En d'autres termes, les plantes les plus utilisées/citées par les guérisseurs traditionnels et les PVE seraient prioritaires dans le processus de sélection,
- l'efficacité perçue des plantes par les PVE ou par les guérisseurs traditionnels (à travers des enquêtes épidémiologiques),
- la possibilité de tester les plantes sur des modèles pharmacologiques en condition expérimentale permettant de refléter le mode traditionnel de préparation et d'administration : par exemple, les plantes administrées par voie orale seraient prioritaires,
- l'accessibilité des plantes (les espèces menacées d'extinction, telles que définies dans la liste rouge de l'Union Internationale pour la Conservation de la Nature (UICN) des espèces menacées d'extinction (León, 2006) ne seraient pas prises en compte dans le processus de sélection),
- la présence d'un ensemble substantiel de données probantes dans la littérature qui appuieraient une utilisation dans la prise en charge de l'épilepsie dans d'autres parties du

monde, la présence de composés dont la pharmacologie est connue, l'intérêt dans le domaine de l'épilepsie (par exemple les espèces de *Valeriana*, dont on sait qu'elles contiennent des dérivés de l'acide isovalérique actifs (Eadie, 2004) et l'absence de toxicité des plantes.

Il serait intéressant d'élargir notre champ d'action en utilisant un troisième modèle, récemment développé chez le rat et qui reproduit la neurocysticercose, l'une des infections parasitaires les plus courantes du système nerveux humain. L'infection est générée par l'injection intracérébrale du parasite *Taenia solium* chez le rat, ce qui entraîne des convulsions (Verastegui et al., 2015). Ce modèle serait d'un intérêt majeur car la neurocysticercose est responsable de près de 40% des épilepsies au Pérou et probablement dans d'autres PED.

Chapitre IV. Discussion générale et Conclusion

Ce travail visait à caractériser l'utilisation des plantes médicinales dans la prise en charge de l'épilepsie dans deux contextes socio-culturels distincts, le Pérou et le Laos. Afin de répondre à cette problématique, (i) nous avons fait l'état des lieux des connaissances sur les plantes médicinales utilisées comme antiépileptiques dans les pays d'Asie, d'Amérique Latine et d'Afrique, (ii) nous avons déterminé la place de la phytothérapie dans l'itinéraire thérapeutique des personnes atteintes d'épilepsie au Pérou et au Laos et enfin (iii) nous avons évalué l'efficacité pharmacologique d'extraits de plantes les plus utilisées par les patients et tradipraticiens pour l'épilepsie, dans deux communautés rurales du nord du Pérou.

Dans cette partie, nous rappellerons les principaux résultats, en faisant le lien entre les études et les questions qu'elles soulèvent, puis nous nous intéresserons aux indicateurs d'efficacité de l'utilisation de la phytothérapie, et plus particulièrement à la convergence d'usage. Nous discuterons ensuite des forces et limites de ce travail, notamment de la cohérence globale au regard de la question de recherche posée au début de ce travail. Enfin, les perspectives aborderont les possibilités d'extrapolation et de réplification de notre étude, et suite à ces éclairages, nous évoquerons les principales recommandations à l'issue de ce travail.

IV.1. Synthèse des principaux résultats

IV.1.1. Recours à la médecine traditionnelle pour le traitement de l'épilepsie en Asie, Afrique et Amérique Latine

La quantification du recours à la médecine dite « traditionnelle » a été un des objectifs de ce travail. Par une enquête épidémiologique, nous avons mis en évidence qu'au Pérou et au Laos, respectivement 66,7% et 71,1% des personnes vivant avec l'épilepsie (PVE) ont employé un remède traditionnel au cours de leur vie pour la prise en charge de cette maladie. Plus particulièrement, 60,5% des PVE au Pérou et 57,8% au Laos ont utilisé des traitements à base de plantes. Il est nécessaire de considérer ces résultats au regard de la reconnaissance et de l'intégration de la médecine traditionnelle dans les systèmes de santé respectifs. Au Pérou, la reconnaissance institutionnelle faite à la médecine traditionnelle existe puisque 55 structures de médecine traditionnelle sont réparties à travers le pays. Ces centres ne sont cependant pas très connus du public malgré un taux de satisfaction des patients de 92% (Luján-Carpio et al., 2014). Au Laos, un centre de recherche sur la

médecine traditionnelle a été créé en 1976, afin de promouvoir une médecine traditionnelle officielle et organisée. Ces centres ne semblent pas être connus des PVE et/ou difficile d'accès, aucune d'entre elles ne l'ayant mentionné dans les enquêtes parmi les structures de soins auxquelles elles se sont adressées. Sur le continent Africain, le fort pourcentage de recours à la médecine traditionnelle est démontré par le nombre élevé de tradipraticiens, 1 pour 500 patients en moyenne, *versus* 1 pour 40 000 personnes pour les médecins, d'après une étude réalisée dans 10 pays d'Afrique (Abdullahi, 2011). Ce constat existe malgré la réticence de certains gouvernements à encourager ces pratiques : en Namibie, l'utilisation des remèdes traditionnels pour la prise en charge des crises n'est pas encadrée et ils sont souvent exploités par des tradipraticiens peu scrupuleux (du Toit & Pretorius, 2018).

IV.1.2. Facteurs explicatifs du recours à la médecine traditionnelle

Pour expliquer le fort pourcentage de recours à la phytothérapie, nous discuterons dans un premier temps des caractéristiques socio-démographiques, des concepts médicaux associés à l'épilepsie et enfin des facteurs liés à l'itinéraire thérapeutique des PVE.

IV.1.2.1. Caractéristiques socio-démographiques

Aucune des caractéristiques socio-démographiques testées (âge, niveau d'éducation, activité professionnelle, religion, état civil et région de provenance) ne montrait une différence significative entre les PVE prenant des plantes et celles n'en consommant pas. Nous aurions pu nous attendre à retrouver un plus grand pourcentage de patients de religion catholique prenant des remèdes à base de plantes, la religion évangélique interdisant ce type de pratiques, mais il s'avère que cela ne semblait finalement pas influencer le recours aux plantes médicinales. Si nous comparons les données du Pérou avec celles du Laos, nous retrouvons quelques différences significatives ; la population d'étude au Laos était globalement plus jeune avec près de 70% des PVE qui avaient moins de 40 ans, alors que les PVE du Pérou étaient réparties équitablement entre les différentes classes d'âge ($p=0,008$). Les catégories socioprofessionnelles retrouvées en majorité étaient les agriculteurs et les personnes sans activité professionnelle dans les deux pays, mais la répartition était différente : un plus grand nombre d'étudiants au Pérou et de commerçants au Laos ($p<0,001$). La plupart des patients étaient mariés au Laos, alors qu'ils étaient célibataires au Pérou ($p=0,002$). Ces paramètres ne semblaient pas influencer le recours à la médecine traditionnelle mais il serait nécessaire d'approfondir notre analyse en réalisant une régression logistique.

IV.1.2.2. Concepts médicaux associés à l'épilepsie

L'épilepsie était définie au Laos comme étant une « maladie psycho-neurologique » et y était aussi appelée « maladie du cochon fou ». Elle est également nommée « maladie des nerfs » ou « maladie du vent ». La notion « d'éléments » et « d'équilibre perturbé » du corps est également présente dans les rituels liés à la guérison par les plantes et les cérémonies traditionnelles, et est à la base du système médical ayurvédique qui influence fortement la médecine pratiquée par les mau ya. Au Pérou, les termes « nervioso » (nervosité, qui se rapproche de la maladie des nerfs citée au Laos), et « mal aire » (mauvais esprit) étaient employés pour désigner l'épilepsie et faisaient référence à la causalité de la maladie. On retrouve également la notion d'épisodes aigus avec les termes « maladie de la convulsion », « la syncope », « sans conscience », ou « spasme des muscles » utilisés par les PVE et les tradipraticiens.

Notre étude montre qu'une part importante des PVE n'avait pas connaissance de l'étiologie de leur maladie (28,5% au Pérou *versus* 18,4% au Laos).

Au Pérou, les causes psychologiques ou « problèmes émotionnels » (états de stress, anxiété, colère, problèmes familiaux) avaient été rapportés le plus souvent, suivis par la neurocysticercose et l'hérédité. Dans ce pays, près de 10% des patients ont évoqué les causes surnaturelles (sorcellerie, esprits malins) comme cause possible de leur maladie.

Au Laos, la cause traumatique était citée le plus souvent, suivie par la fièvre et les antécédents familiaux de la maladie. Les causes liées à l'action des esprits du monde invisible n'ont pas été évoquées par les PVE laotiennes à l'inverse des tradipraticiens. Cela pourrait être dû à une certaine conception du fonctionnement du corps dans le système médical lao.

Dans une étude réalisée en Namibie, les tradipraticiens distinguaient les étiologies physiologiques de l'épilepsie (en encourageant la médecine conventionnelle pour le traitement) et les « causes magiques » telles que la sorcellerie, les mauvais esprits et les forces surnaturelles. Ces dernières étaient diagnostiquées et traitées par divination et utilisation de matériel animal et végétal (du Toit & Pretorius, 2018).

IV.1.2.3. Traitement traditionnel et conventionnel dans l'itinéraire thérapeutique

Un peu plus de 50% des patients avaient déjà eu recours aux deux types de traitements (AEs et plantes), que ce soit au Pérou ou au Laos. Le terme consacré pour la médecine traditionnelle par la WHO, « Médecine Alternative et Complémentaire » (MAC), serait donc plutôt synonyme de complémentarité dans nos zones d'étude. Dans les deux pays, la combinaison des traitements était très fréquente, puisque les PVE considéraient l'association des AEs et des plantes efficace, respectivement dans 17,8% et 22,4% des cas au Laos et au

Pérou. Les itinéraires thérapeutiques des PVE, dévoilant de nombreux changements de traitement, pourraient témoigner d'un manque d'efficacité et/ou de la présence d'effets indésirables de l'un ou l'autre des traitements utilisés. Toutefois, seulement 1% des patients avait rapporté un effet indésirable avec la phytothérapie *versus* 13% sous médicaments. Ce pourcentage restait nettement inférieur à celui retrouvé dans la littérature qui donnait un pourcentage de patients souffrant d'effets indésirables des médicaments AEs compris entre 30 et 40% (Sørensen & Kokaia, 2013). De plus, il a été intéressant d'évaluer si le manque d'efficacité perçue et les effets indésirables des médicaments AEs pouvaient expliquer le recours aux plantes, mais aucune différence significative n'a pu être mise en évidence.

Un nombre élevé de changements de traitements implique généralement que le patient n'était pas satisfait, et donc que le traitement n'était pas efficace ou qu'il provoquait des effets indésirables. De ce point de vue, il y avait une différence significative entre les patients qui avaient déjà pris des plantes et ceux n'en ayant jamais consommé ; les premiers avaient un nombre de traitements successifs plus élevé ($p < 0,001$) (Auditeau, 2015). Cependant, notre étude était transversale, nous ne pouvons pas affirmer le sens de l'association et seulement émettre des hypothèses.

Un nombre de traitements successifs plus important traduirait-il une maladie plus difficile à contrôler ? Ou au contraire, est-ce l'utilisation de plantes qui empêcherait le contrôle optimal de la maladie ?

IV.2. Convergences d'usage des espèces végétales

La convergence d'usage est un indicateur simple de l'utilisation d'une espèce végétale donnée pour le traitement de l'épilepsie, employé dans les études ethnopharmacologiques. Elle correspond au nombre de rapports d'usage d'une plante donnée sur le nombre total de rapports d'usage dans la communauté.

IV.2.1. Non-harmonisation des pratiques

Le nombre d'espèces différentes utilisées était également un indicateur commun à notre travail de terrain et à notre revue de la littérature. Dans la revue de la littérature, nous avons montré que les études sur l'utilisation des plantes pour la prise en charge de l'épilepsie étaient plus répandues en Inde (avec 196 espèces différentes utilisées et étudiées), en Tanzanie (78 espèces), en Afrique du Sud (28 espèces), au Nigeria (22 espèces) et au Belize (21 espèces). Cette répartition suggère que notre étude ethnopharmacologique au Pérou (66 espèces) et au Laos (87 espèces) devait apporter un nombre conséquent

d'espèces. Cependant, il serait intéressant de pondérer cet indicateur brut en considérant la zone étudiée, la biodiversité ainsi que le nombre d'études portant sur cette zone.

IV.2.1.1. Différences culturelles et régionales

De manière générale, les convergences d'usage sont faibles ; nos études de terrain ont montré que 60% des espèces ont été citées une seule fois au Pérou et ce pourcentage est encore plus important au Laos (80% des espèces). Dans la littérature, les pourcentages étaient similaires dans des études menées en Afrique : 93,8% des espèces ont été mentionnées une seule fois en Tanzanie, 90,9% au Nigeria et 64,3% en Afrique du Sud. Les tradipraticiens ont acquis le savoir traditionnel par les générations antérieures (parents, grands-parents), par la connaissance transmise par les moines ou par des dons, et par leurs expériences acquises auprès des patients. Nous pensions retrouver une convergence d'usage des plantes beaucoup plus importante. Une étude épidémiologique ethnopharmacologique portant sur l'utilisation des MAC dans la prise en charge des cancers hépatiques par les patients au sein de l'Institut National du Cancer de Lima, a également comptabilisé un grand nombre d'espèces de plantes et suggérait un rôle préventif de la médecine à base de plantes (Rojas Rojas et al., 2018).

Au Pérou, la médecine traditionnelle était de transmission orale (Millones, 2014), ce qui pourrait expliquer la diversité des plantes utilisées auprès de tradipraticiens exerçant dans une même zone d'étude. Toutefois les pratiques observées - utilisations de bouteilles curatives, cérémonies traditionnelles avec la « mesa », figures religieuses, animaux et minéraux dans les rituels de guérison – restaient similaires.

Au Laos, la situation était différente puisqu'il existait des écrits anciens, transmis au fil des générations venant des moines bouddhistes des XV et XVI^{ème} siècles, qui transcrivaient sur des feuilles de palmier les préceptes de la médecine traditionnelle qu'ils exerçaient (Pottier, 2007). La faible convergence d'usage pourrait provenir du fait que nous avons travaillé avec 2 groupes ethniques différents ; les Hmong sur le marché de Vientiane et les Lao Taï dans la province de Champassak et dans les districts de Pakgnum, Naxaithong et Sangthong.

IV.2.1.2. Hétérogénéité des épilepsies et comorbidités

La faible convergence d'usage pourrait être expliquée par l'existence de manifestations cliniques différentes de l'épilepsie (Bradley et al., 2016). Une épilepsie généralisée tonico-clonique n'est pas perçue ni contrôlée de la même manière qu'une absence. Les étiologies citées par les tradipraticiens et PVE étaient variées (neurocysticercose, traumatismes crâniens, troubles cardio-vasculaires, etc.), ce qui aboutissait à l'utilisation de plantes

distinctes. Les comorbidités de l'épilepsie dont la dépression, l'anxiété, la démence, la migraine, les maladies cardiaques, les ulcères gastroduodénaux et l'arthrite sont jusqu'à 8 fois plus fréquentes chez les PVE que dans la population générale (Keezer et al., 2016). Elles pouvaient influencer le choix et l'orientation thérapeutique, notamment pour les symptômes psychiatriques sous-diagnostiqués par les médecins (Mula et al., 2010). Le tradipraticien aurait alors un rôle de soutien psychologique et social et utilisait des plantes avec des activités anxiolytiques, sédatives et analgésiques comme *Melissa officinalis* L. (Feliú-Hemmelmann et al., 2013; Guginski et al., 2009) et *Valeriana officinalis* L. (Spinella, 2001).

IV.2.2. Indicateurs d'efficacité

L'efficacité d'un traitement antiépileptique (plantes ou AEs) a été définie par un consensus comprenant des experts et des associations de patients (HAS, 2004). Elle s'appuie sur les critères suivants : diminution de la fréquence des convulsions (évaluée sur des modèles d'épilepsie ou par les données de l'interrogatoire des PVE (Depaulis & Hamelin, 2015), réduction des effets indésirables du traitement, baisse du handicap lié à la maladie et augmentation de la qualité de vie (Servan, 2005).

IV.2.2.1. Diminution de la fréquence des crises et des effets indésirables

- Evaluation *in vivo*

Dans notre étude, nous avons évalué l'efficacité des extraits de *Valeriana officinalis* et *Melissa officinalis* en mesurant la diminution du nombre de décharges paroxystiques observées sur l'EEG. Les extraits ont été préparés selon le mode de préparation qui se rapprochait le plus du mode de préparation traditionnel décrit dans nos enquêtes : à partir de décoctions dans l'eau ou de macérations dans l'alcool de racines et de feuilles. Ils ont ensuite été administrés par voie orale aux rongeurs modèles d'épilepsie. Le protocole utilisé a été le même que celui employé pour les AEs de référence (Depaulis & Hamelin, 2015; Depaulis et al., 2016). L'approche de la médecine traditionnelle étant holistique, les mesures courantes d'évaluation de l'efficacité étaient difficilement applicables, d'où la nécessité de méthodes de recherche et d'évaluation appropriées (« Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle », 2000).

Nous n'avons pas testé, dans notre étude pilote, la toxicité des extraits évalués. *Valeriana officinalis* L. possède des effets indésirables de type vertiges, nausées ou maux de tête (« Valerian », 2006) et *Melissa officinalis* L. peut provoquer : troubles de l'appétit, augmentation de la pression intraoculaire, tachycardie et inhibition des hormones thyroïdiennes (Shakeri et al., 2016). Dans la revue de la littérature, les données de toxicité étaient présentes pour seulement 25% des articles considérés. Or, la connaissance d'une

toxicité éventuelle des composés identifiés et la documentation des effets indésirables sont primordiales puisqu'elles permettent d'assurer l'innocuité des plantes sélectionnées. Selon l'OMS, il serait plus judicieux de mener des essais d'immunotoxicité, de génotoxicité et de cancérogénicité plutôt que des gammes d'analyses toxicologiques.

- Perception par les patients

L'efficacité des remèdes naturels et des AEs a été évaluée de manière subjective, en questionnant les patients sur leur ressenti suite à la prise des traitements, la diminution de la fréquence des crises et les effets indésirables.

Au Pérou, 41,7% avaient une réduction du nombre de crises sous AEs et 28,5 % avec les traitements à base de plantes. Seulement 1% des patients avait eu un effet indésirable avec la phytothérapie *versus* 13% sous médicaments. Il n'y avait pas de différence significative avec les chiffres retrouvés au Laos ($p=0,06$).

Au Laos, 60% des PVE ont déclaré avoir moins de crises avec les AEs et nous observons une différence significative si nous comparons avec les chiffres du Pérou ($p=0,025$). Aucun patient n'avait constaté une baisse du nombre de ses crises avec les remèdes à base de plantes au Laos, contrairement au Pérou ($p<0,001$). Cette différence significative pourrait être expliquée par la réticence des PVE laotiennes à livrer leurs perceptions, puisque 22,2% n'avaient pas voulu donner leur avis sur la question.

La majorité des patients préférerait prendre un traitement AE, même s'ils avaient déjà utilisé des plantes pour soigner leur maladie. Les raisons évoquées principalement étaient la sécurité d'avoir un traitement plus efficace et la facilité de prise. Cependant, les réponses à ces critères subjectifs peuvent être biaisées, car les enquêteurs s'étaient identifiés comme appartenant à l'organisation des programmes existants (CSG et DHeVELoP qui avaient distribué les AEs).

IV.2.2.2. Chronicité de la maladie

- Mesure de la qualité de vie

Les études sur la qualité de vie des personnes souffrant d'épilepsie sont peu nombreuses, en comparaison avec d'autres affections chroniques (HAS, 2004), malgré l'existence d'échelles spécifiques comme le Quality of Life Inventory in Epilepsy (QOLIE) (Saadi et al., 2016). Ainsi, parmi les indicateurs de la qualité de vie d'une PVE, la stigmatisation, aggravée par le handicap et l'appartenance à un groupe social discriminé doit être considérée (Sermet, 2018). Dans nos études conduites au Pérou et au Laos, plus de 95% des patients devaient se soumettre à une diète sévère. Certaines PVE avaient l'obligation de rester confinées à

l'intérieur des habitations. Au vu de nos résultats, il serait intéressant de mener un travail approfondi sur la qualité de vie des PVE en fonction des traitements administrés.

- Durée des traitements prescrits par les tradipraticiens

La notion que l'épilepsie est une maladie chronique était peu connue par les tradipraticiens. Au Pérou, la maladie était considérée curable en moyenne en 10,2 mois avec un temps de guérison minimum de 15 jours et au maximum de 5 ans. Les tradipraticiens prescrivaient les plantes sous forme de bouteilles curatives à prendre une à trois fois par jour, tous les jours (dans 77% des cas).

Au Laos, selon les médecins traditionnels, l'épilepsie serait soignée en 1 mois et 25% pensaient que la maladie était contrôlée après 1 semaine de traitement. Le temps de guérison minimum était de 2 jours et le maximum de 2 ans. Dans près de 60% des cas, les médecins traditionnels conseillaient l'administration de décoction de plantes « à boire comme de l'eau ».

Les pratiques de soins impliquaient donc des traitements administrés de manière fréquente (journalière voire plusieurs fois par jour) mais qui n'étaient pas de longue durée. Les tradipraticiens privilégiaient l'administration des plantes sur une courte période mais avec une fréquence élevée, faisant suite aux cérémonies traditionnelles et aux rituels associés.

IV.3. Forces et limites

IV.3.1. Approche globale

Ce travail repose sur une approche multidisciplinaire, systémique et logique ; la première étape étant (i) un travail bibliographique approfondi relatif aux études dédiées aux plantes utilisées dans l'épilepsie sur les continents sud-américains, asiatiques et africains, (ii) suivie par une étude ethnopharmacologique dans deux pays peu étudiés dans la littérature, et enfin (iii) une approche biologique qui consistait à évaluer l'efficacité d'espèces végétales collectées au cours des études de terrain. Cette approche visait à rassembler un faisceau de preuves ayant pour objectif principal de tester la validation, la rationalisation et la sécurisation de l'utilisation des plantes médicinales dans la prise en charge de l'épilepsie. L'approche ethnopharmacologique de terrain a été complétée par une approche épidémiologique, ayant permis la quantification du recours à la médecine traditionnelle par les PVE, et particulièrement à la phytothérapie.

Au cours des entretiens, nous avons tour à tour employé une approche quantitative, afin de décrire les phénomènes étudiés, et qualitative qui permettait d'expliquer les variables

quantitatives relevées. Au vu du fort pourcentage de recours à la médecine traditionnelle, nous avons par exemple posé la question : « *Pourquoi préférez-vous prendre le type de traitement (conventionnel ou traditionnel ou combinaison des 2) que vous avez indiqué ?* » Les réponses qualitatives à cette question ouverte ont été classées en plusieurs modalités quantitatives, ce qui pouvait conduire à une perte d'information à partir des discours des différents acteurs, mais avec l'avantage de permettre des analyses quantitatives pour mieux comprendre les pratiques des PVE.

Les études de terrain ont permis l'évaluation de l'efficacité des remèdes traditionnels selon le ressenti des patients et des différents acteurs du système traditionnel et conventionnel. Cette approche a été pertinente car elle a permis de collecter des informations sur la qualité de vie des PVE, au cours de leur itinéraire thérapeutique. Nous avons choisi de compléter cette approche par la détermination de critères d'efficacité, en considérant d'une part les publications fournissant des preuves sur l'efficacité à travers les modèles d'épilepsie, et d'autre part, en effectuant une évaluation de l'efficacité de 2 extraits de plantes issues de nos enquêtes ethnopharmacologiques.

IV.3.2. Aspects méthodologiques

IV.3.2.1. Dimension temporelle

Les biais de sélection des PVE ont été en partie maîtrisés car les sujets inclus appartenaient à des cohortes de patients épileptiques qui ont été diagnostiqués par le biais d'enquêtes neurologiques dans un premier temps, puis par des entretiens avec des médecins, et enfin grâce à une confirmation par des neurologues.

Les questionnaires d'enquête ont été validés en deux phases ; une première au sein de la structure de santé et la seconde sur le terrain, ce qui a permis d'améliorer la compréhension linguistique et culturelle du questionnaire par le patient et d'évaluer l'adéquation de la réponse à l'objectif fixé pour cette question. Un contrôle qualité des données a été réalisé de manière standardisée et en deux étapes ; les questionnaires ont été révisés une première fois sur le terrain, juste après l'enquête, afin de compléter les éventuelles données manquantes directement sur place. Il a ensuite été réalisé une vérification de l'exhaustivité des questionnaires par la personne chargée de la digitalisation.

Les enquêteurs étaient formés pendant une journée à la réalisation des entretiens et connaissaient l'objectif principal de l'étude, ce qui constitue un biais d'information. Ils pouvaient insister sur les questions leur paraissant plus pertinentes pour répondre à l'objectif principal et orienter le patient dans ses réponses. Le nombre élevé de questions dans des communautés rurales (30 minutes d'entretien), peut également constituer un biais

d'information ; les patients pouvant se lasser et répondre plus distraitement aux dernières questions.

Parmi les patients ayant pris un traitement conventionnel, au Laos, 32,9% ne se souvenaient pas du nom des AEs qu'ils prenaient. Au Pérou, près de 30% ne se rappelaient pas le nom de l'AE utilisé, car les enquêtes faisaient appel à la mémoire à long terme des patients : il existait un biais de mémorisation important. Pour le réduire au maximum, les entretiens indirects, en présence de la famille du patient étaient privilégiés. De plus, certains patients avaient tendance à nier leur maladie ; le fait de répondre conjointement avec la famille permettait également de contrôler ce biais. Un biais culturel a également été observé avec certains patients qui avaient tendance à vouloir répondre « correctement » à nos questions.

IV.3.2.2. Dimension géographique

Le diagnostic fiable, confirmé par les neurologues, augmentait la puissance de l'étude. Toutes les PVE ont été vus au moins une fois au sein d'une structure de soins conventionnels : aucun patient n'avait consulté seulement le tradipraticien. Ils ont tous été suivis au Centre de Santé Global et dans le cadre du programme DHeVELOP, qui distribuaient gratuitement les médicaments AEs au domicile des patients ou dans les postes de santé des villages les plus reculés des zones d'étude. L'échantillonnage de nos PVE était donc non représentatif des situations où aucun programme sur l'épilepsie n'avait eu lieu précédemment.

IV.3.2.3. Pluri-acteurs

Les deux études ethnopharmacologiques étaient les premières qui s'intéressaient à l'utilisation des plantes au sein du parcours de soin complet d'une personne épileptique, en interrogeant différentes catégories de population : les patients, les tradipraticiens et les vendeurs de plantes. Les patients inclus étaient issus d'une méthode épidémiologique en population générale, ce qui permettait d'éviter les biais de sélection de notre échantillon. Les tradipraticiens ont été identifiés *via* les PVE qui donnaient les noms en toute discrétion : le personnage était très respecté dans les villages, que ce soit au Laos ou au Pérou. Il aurait été intéressant d'inclure d'autres acteurs importants du système traditionnel que sont les moines au Laos et les chefs de villages des deux pays.

IV.3.2.4. De l'itinéraire thérapeutique à la plante

Au cours de l'analyse de l'itinéraire thérapeutique, nous avons observé que les PVE avaient recours en moyenne à 3 traitements différents de l'épilepsie. Le schéma d'étude transversal ne permettait pas de conclure sur le lien de causalité expliquant les nombreux changements de traitement des PVE. Cette étude nous a permis de soulever des hypothèses mais qui

devront être ensuite testées sur des études de cohorte permettant le suivi longitudinal des PVE (et qui permettraient d'éviter le biais de mémorisation des études transversales). Nos résultats étaient difficilement comparables à ceux de la littérature, car il n'y avait pas d'étude similaire menée jusqu'alors au Pérou et au Laos.

Pour garantir la qualité de la plante collectée, l'identification botanique était la première étape du processus. L'information requise pour une identification fiable est l'appellation binominale latine admise, les synonymes et les noms vernaculaires ainsi que les parties de la plante qui entrent dans la composition de chaque préparation.

Au Pérou, nous avons pu obtenir toutes ces informations suite à un travail avec le botaniste de l'Herbier National de Trujillo qui a pu identifier 28 plantes sur les 66 collectées.

Au Laos, les plantes collectées l'ont été sous forme d'écorces (cf annexe 14). Le botaniste du Centre de médecine traditionnelle n'a donc pas pu identifier avec certitude les espèces végétales. Trois espèces végétales seulement sur les 87 noms vernaculaires lao et échantillons collectés ont pu être identifiées ; il s'agissait de *Calotropis gigantea* (L.) Dryand., *Curcuma longa* L. et *Entada rheedii* Spreng.

IV.4. Perspectives

IV.4.1. Extrapolation et réplique des études

IV.4.1.1. Extrapolation à l'Afrique

Des travaux ethnopharmacologiques pourraient être mis en place dans d'autres parties du Laos et du Pérou, afin de pouvoir comparer les résultats avec ceux obtenus dans nos zones d'études. En complément, il serait intéressant de réaliser une enquête porte-à-porte pour estimer le pourcentage de recours aux plantes dans les zones investiguées. En Afrique, la médecine traditionnelle est également fortement ancrée dans les soins des patients ; il serait pertinent de transposer notre étude sur ce continent. La médecine traditionnelle africaine est basée sur de nombreuses croyances : la libération d'un fardeau ou d'un refoulement peut se faire par la transe. Dans la pratique de ces rituels, avant la cérémonie, des bains d'herbes et breuvages à base de plantes sont administrés au patient ce qui modifie son état de conscience, puis l'effet des plantes s'atténue et le patient revient à lui sans se souvenir de l'expérience qu'il a traversé. La transe n'est pas sans faire penser aux symptômes des crises d'épilepsie et certains chamans seraient d'ailleurs atteints de cette maladie. En Afrique, le caractère mystique de ces traditions est également omniprésent puisque les herbes employées sont cueillies dans un bois sacré et tenues strictement secrètes (Pelt, 2015). Il serait donc intéressant d'approfondir les connaissances sur les remèdes utilisés dans la prise en charge de l'épilepsie, notamment dans un pays comme le Gabon, où l'Institut de

Pharmacopée et de Médecine Traditionnelle (IPHAMETRA) est particulièrement bien implanté et recense les tradipraticiens.

IV.4.1.2. Extrapolation à d'autres espèces végétales utilisées en médecine traditionnelle

Au Pérou, le cactus de San Pedro ou *Echinopsis pachanoi* était utilisé dans les rituels de guérison pour ses propriétés hallucinogènes (Armijos et al., 2014; Ogunbodede, et al., 2010). Il était administré aux PVE durant les rituels (Carod-Artal & Vázquez-Cabrera, 2006) et son utilisation pourrait être mieux explorée puisqu'il agit sur le SNC et qu'il aurait également une propriété antimicrobienne sélective (Aboye et al., 2015).

Au Bénin, *Rauvolfia vomitoria* contient de la réserpine des *Rauvolfia* et est indiquée dans la schizophrénie. Elle est utilisée par les tradipraticiens depuis plusieurs générations, bien avant 1951, date de commercialisation du premier médicament sur le marché utilisé pour soigner cette pathologie (Pelt, 2015). Nous avons retrouvé d'autres plantes, du même genre notamment *Rauvolfia serpentina*, dont la racine était utilisée en Inde dans plusieurs communautés indiennes pour la prise en charge de l'épilepsie (Poonam & Singh, 2009; Sharma et al., 2013).

IV.4.2. Formulation de remèdes standardisés

Dans le cas d'une nouvelle formule qui associerait des espèces végétales dont l'effet antiépileptique serait connu pour chaque plante, les propriétés de chacune de ces plantes devraient être étudiées. Les données devraient provenir de documents fiables (pharmacopées ou directives officielles) ou être publiées dans des journaux scientifiques renommés. Il faudra aussi prendre en compte les méthodes de préparation ainsi que la synergie entre les principes actifs des plantes qui pourraient altérer le profil chimique, toxicologique et pharmacologique des espèces végétales utilisées en médecine traditionnelle (« Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle », 2000).

Finalement, la méthodologie pour l'évaluation des remèdes retenue par l'OMS est une approche complète qui passe par : (i) l'évaluation de la médecine traditionnelle dans son cadre théorique (études ethnopharmacologiques sur l'usage des plantes), (ii) l'évaluation dans le cadre de la médecine conventionnelle (réalisation de tests *in vitro* et *in vivo* sur des modèles d'épilepsie), (iii) la comparaison de l'efficacité de différents systèmes de la médecine traditionnelle et conventionnelle, et enfin (iv) la comparaison de l'efficacité de différentes pratiques traditionnelles au sein d'un système de médecine traditionnelle.

IV.5. Conclusion générale

Nos études bibliographiques, épidémiologiques et ethnopharmacologiques sur la prise en charge de l'épilepsie au Pérou et au Laos ont montré la prégnance de l'utilisation de la médecine traditionnelle dans cette indication, dans deux aires géographiques distinctes.

La méconnaissance de la médecine traditionnelle par les médecins et de la médecine conventionnelle par les tradipraticiens a également été mise en évidence au travers de ces études. Au-delà de ces barrières et parfois même de ces incompréhensions, il serait important de considérer en premier lieu les préoccupations universelles des PVE sur l'épilepsie, qui sont : ses causes et son pronostic, les critères diagnostiques et les options thérapeutiques qui s'offrent à elles, les médications et leurs effets indésirables, les crises et leur contrôle, les risques liés à la survenue des crises et leur prévention, les problèmes psychologiques associés et enfin les droits et aspects socio-économiques.

Pour répondre à ces questionnements, il ne serait pas de trop que les différents acteurs, traditionnels et conventionnels, œuvrent pour construire un système incorporant les deux types de médecine. Cela passe évidemment par un effort de compréhension de part et d'autre qui pourrait être facilité par la mise en place de recommandations pratiques, afin de réaliser un projet de médecine intégrative durable et réussi. La première étape serait l'évaluation du statut des Médecines Alternatives et Complémentaires des structures de soins et les motivations des parties prenantes (médecins conventionnels et médecins traditionnels), au niveau des institutions comme les ministères de la santé. Ce n'est qu'après la confirmation de ces deux points primordiaux, qu'une stratégie d'intervention pourra être discutée. Il sera alors nécessaire : (i) de procéder par pathologie, en mettant en évidence les différences dans la prise en charge des patients pour une même pathologie (ii) de créer une nouvelle identité à l'association entre les deux types de médecine et enfin (iii) d'identifier des ressources humaines compétentes et motivées au sein des différents services de soin concernés afin de constituer une équipe de médecine intégrative.

“The history of epilepsy can be summarised as 4000 years of ignorance, superstition and stigma, followed by 100 years of knowledge, superstition and stigma”, Rajendra Kale, India (Bringing Epilepsy Out of the Shadows – BMJ 1997).

Références bibliographiques

- Abdullahi, A. A. (2011). Trends and challenges of traditional medicine in Africa. *African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines: AJTCAM*, 8(5 Suppl), 115-123. <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v8i5S.5>
- Aboye, T. L., Strömstedt, A. A., Gunasekera, S., Bruhn, J. G., El-Seedi, H., Rosengren, K. J., & Göransson, U. (2015). A cactus-derived toxin-like cystine knot Peptide with selective antimicrobial activity. *Chembiochem: A European Journal of Chemical Biology*, 16(7), 1068-1077. <https://doi.org/10.1002/cbic.201402704>
- Abu-Al-Basal, M. A. (2010). Healing potential of *Rosmarinus officinalis* L. on full-thickness excision cutaneous wounds in alloxan-induced-diabetic BALB/c mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 131(2), 443-450. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.07.007>
- Adewuya, A. O., & Ola, B. A. (2005). Prevalence of and risk factors for anxiety and depressive disorders in Nigerian adolescents with epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 6(3), 342-347. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.12.011>
- Akinsulore, A., & Adewuya, A. (2010). Psychosocial aspects of epilepsy in Nigeria: a review. *African Journal of Psychiatry*, 13(5), 351-356.
- Alcalde-Rabanal, J. E., Lazo-González, O., & Nigenda, G. (2011). [The health system of Peru]. *Salud Publica De Mexico*, 53 Suppl 2, s243-254.
- Amazonia. (s. d.). Consulté 30 décembre 2014, à l'adresse <http://www.conservation.org/where/Pages/amazonia.aspx>
- Andrade-Cetto, A., & Heinrich, M. (2011). From the field into the lab: useful approaches to selecting species based on local knowledge. *Frontiers in Pharmacology*, 2, 20. <https://doi.org/10.3389/fphar.2011.00020>

- Armijos, C., Cota, I., & González, S. (2014). Traditional medicine applied by the Saraguro yachakkuna: a preliminary approach to the use of sacred and psychoactive plant species in the southern region of Ecuador. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 10, 26. <https://doi.org/10.1186/1746-4269-10-26>
- Auditeau. (2015). *Etude PMTEP : Evaluation du recours aux Plantes Médicinales dans le Traitement de l'Épilepsie dans une communauté rurale du nord du Pérou.*
- Auditeau, E., Moyano, L. M., Bourdy, G., Nizard, M., Jost, J., Ratsimbazafy, V., ... Boumediene, F. (2018). Herbal medicine uses to treat people with epilepsy: A survey in rural communities of northern Peru. *Journal of Ethnopharmacology*, 215, 184-190. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.01.003>
- Awad, R., Ahmed, F., Bourbonnais-Spear, N., Mullally, M., Ta, C. A., Tang, A., ... Arnason, J. T. (2009). Ethnopharmacology of Q'eqchi' Maya antiepileptic and anxiolytic plants: effects on the GABAergic system. *Journal of Ethnopharmacology*, 125(2), 257-264. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.06.034>
- Ba-Diop, A., Marin, B., Druet-Cabanac, M., Ngoungou, E. B., Newton, C. R., & Preux, P.-M. (2014). Epidemiology, causes, and treatment of epilepsy in sub-Saharan Africa. *The Lancet Neurology*, 13(10), 1029-1044. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70114-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70114-0)
- Banque mondiale. (2018). [Text/HTML]. Consulté 24 octobre 2018, à l'adresse <http://www.banquemondiale.org/>
- Barennes, H., Harimanana, A. N., Vorachit, S., & Chivorakoun, P. (2011). The Lao initiative on access to treatment for epilepsy. *Neurology Asia*, 16(SUPPL. 1), 59-61.
- Barnes, M. (1993). review of The Incas and their Ancestors. *Latin American Indian Literatures Journal*, 9, 78-79.

- Bell, G. S., Gaitatzis, A., Bell, C. L., Johnson, A. L., & Sander, J. W. (2008). Drowning in people with epilepsy: how great is the risk? *Neurology*, *71*(8), 578-582.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000323813.36193.4d>
- Ben-Ari, Y. (2002). Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*(9), 728-739. <https://doi.org/10.1038/nrn920>
- Bienvenu, E., Amabeoku, G. J., Eagles, P. K., Scott, G., & Springfield, E. P. (2002). Anticonvulsant activity of aqueous extract of *Leonotis leonurus*. *Phytomedicine*, *9*(3), 217-223. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00103>
- Bochaton, A. (2015). Cross-border mobility and social networks: Laotians seeking medical treatment along the Thai border. *Social Science & Medicine (1982)*, *124*, 364-373.
<https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2014.10.022>
- Bodeker, G., & Kronenberg, F. (2002). A public health agenda for traditional, complementary, and alternative medicine. *American Journal of Public Health*, *92*(10), 1582-1591.
- Boumard, & Gentil. (2005). *Le Laos, doux et amer: 25 ans de pratiques d'une ONG*. KARTHALA Editions.
- Bounlu, M., Auditeau, E., Vorachit, S., Chivorakoun, P., Souvong, V., Sengxeu, N., ... Boumediene, F. (2018). Explanatory factors of adherence to community-based management of epilepsy in Lao PDR. *Epilepsy & Behavior: E&B*, *88*, 74-80.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.08.034>
- Bradley, P. M., Lindsay, B., & Fleeman, N. (2016). Care delivery and self management strategies for adults with epilepsy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2*, CD006244. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006244.pub3>
- Brodie, M. J. (2010). Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure*, *19*(10), 650-655.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.10.027>

- Bruno, E., Bartoloni, A., Zammarchi, L., Strohmeyer, M., Bartalesi, F., Bustos, J. A., ... COHEMI Project Study Group. (2013). Epilepsy and neurocysticercosis in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7(10), e2480. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002480>
- Bum, E. N., Meier, C. L., Urwyler, S., Wang, Y., & Herrling, P. L. (1996). Extracts from rhizomes of *Cyperus articulatus* (Cyperaceae) displace [3H]CGP39653 and [3H]glycine binding from cortical membranes and selectively inhibit NMDA receptor-mediated neurotransmission. *Journal of Ethnopharmacology*, 54(2-3), 103-111.
- Burneo, J. G. (2003). Sonko-Nanay and epilepsy among the Incas. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 4(2), 181-184.
- Buss, A. D., Cox, B., Waigh, R. D., & Abraham, D. J. (2003). Natural Products as Leads for New Pharmaceuticals. In *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*. John Wiley & Sons, Inc. Consulté à l'adresse <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/0471266949.bmc018/abstract>
- Bussmann, R. W. (2013). The globalization of traditional medicine in northern peru: from shamanism to molecules. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM*, 2013, 291903. <https://doi.org/10.1155/2013/291903>
- Bussmann, R. W., Glenn, A., Meyer, K., Kuhlman, A., & Townesmith, A. (2010). Herbal mixtures in traditional medicine in Northern Peru. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 6, 10. <https://doi.org/10.1186/1746-4269-6-10>
- Bussmann, R. W., Sharon, D., Vandebroek, I., Jones, A., & Revene, Z. (2007). Health for sale: the medicinal plant markets in Trujillo and Chiclayo, Northern Peru. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 3, 37. <https://doi.org/10.1186/1746-4269-3-37>
- Bussmann, R. W., Malca-García, G., Glenn, A., Sharon, D., Chait, G., Díaz, D., ... Benito, M. (2010). Minimum inhibitory concentrations of medicinal plants used in Northern Peru

- as antibacterial remedies. *Journal of Ethnopharmacology*, 132(1), 101-108.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.07.048>
- Carod-Artal, F. J., & Vázquez-Cabrera, C. B. (2006). [Mescaline and the San Pedro cactus ritual: archaeological and ethnographic evidence in northern Peru]. *Revista De Neurologia*, 42(8), 489-498.
- Carrasco Cortez, V., Lozano Salazar, E., & Velásquez Pancca, E. (2008). Análisis actual y prospectivo de la oferta y demanda de médicos en el Perú 2005-2011. *Acta Médica Peruana*, 25(1), 22-29.
- Carter, J. A., Molyneux, C. S., Mbuba, C. K., Jenkins, J., Newton, C. R. J. C., & Hartley, S. D. (2012). The reasons for the epilepsy treatment gap in Kilifi, Kenya: Using formative research to identify interventions to improve adherence to antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior*, 25(4), 614-621. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.07.009>
- Chassagne, F., Deharo, E., Punley, H., & Bourdy, G. (2017). Treatment and management of liver diseases by Khmer traditional healers practicing in Phnom Penh area, Cambodia. *Journal of Ethnopharmacology*, 202, 38-53.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.03.002>
- Chervin, J., Perio, P., Martins-Froment, N., Pharkeovilay, C., Reybier, K., Nepveu, F., ... Marti, G. (2017). Dereplication of natural products from complex extracts by regression analysis and molecular networking: case study of redox-active compounds from *Viola alba* subsp. *dehnhardtii*. *Metabolomics*, 13(8), 96.
<https://doi.org/10.1007/s11306-017-1227-6>
- Chivorakoun, P, Boumédiène F, Souvong V, Naphayvong P, Odermatt P, & Gérard D. (2016, mai 13). Domestic health visitors to improve access to care for people with epilepsy in Lao PDR.

- Chivorakoun, P., Harimanana, A., Clavel, S., Jousseau, S., & Barennes, H. (2012). [Epilepsy in Lao Popular Democratic Republic: difficult procurement of a first-line antiepileptic contributes to widening the treatment gap]. *Revue Neurologique*, 168(3), 221-229. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2012.01.584>
- Chivorakoun, P. (2015). *Les déterminants de santé publique dans la prise en charge des personnes vivant avec une épilepsie en RDP Lao* (thesis). Limoges. Consulté à l'adresse <http://www.theses.fr/2015LIMO0120>
- Chon, S.-U., Heo, B.-G., Park, Y.-S., Kim, D.-K., & Gorinstein, S. (2009). Total phenolics level, antioxidant activities and cytotoxicity of young sprouts of some traditional Korean salad plants. *Plant Foods for Human Nutrition (Dordrecht, Netherlands)*, 64(1), 25-31. <https://doi.org/10.1007/s11130-008-0092-x>
- Chow, N. K., Fretz, M., Hamburger, M., & Butterweck, V. (2011). Telemetry as a tool to measure sedative effects of a valerian root extract and its single constituents in mice. *Planta Medica*, 77(8), 795-803. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1250589>
- Christensen, J., Vestergaard, M., Mortensen, P. B., Sidenius, P., & Agerbo, E. (2007). Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *The Lancet Neurology*, 6(8), 693-698. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70175-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70175-8)
- Cirad - La recherche agronomique pour le développement. (2018). Consulté 12 octobre 2018, à l'adresse <https://www.cirad.fr/>
- Clottes, & Lewis-Williams. (1996). *Les chamans de la préhistoire. Transes et magie dans les grottes ornées*. (Seuil).
- Cragg, G. M., & Newman, D. J. (2013). Natural products: a continuing source of novel drug leads. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1830(6), 3670-3695. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.02.008>

- Damar, U., Gersner, R., Johnstone, J. T., Schachter, S., & Rotenberg, A. (2016). Huperzine A as a neuroprotective and antiepileptic drug: a review of preclinical research. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 16(6), 671-680.
<https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1175303>
- Danober, L., Deransart, C., Depaulis, A., Vergnes, M., & Marescaux, C. (1998). Pathophysiological mechanisms of genetic absence epilepsy in the rat. *Progress in Neurobiology*, 55(1), 27-57.
- Définitions : stigmatisation - Dictionnaire de français Larousse. (s. d.). Consulté 16 octobre 2018, à l'adresse <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/stigmatisation/74712>
- Deharo, E., & Ginsburg, H. (2011). Analysis of additivity and synergism in the anti-plasmodial effect of purified compounds from plant extracts. *Malaria Journal*, 10 Suppl 1, S5.
<https://doi.org/10.1186/1475-2875-10-S1-S5>
- Depaulis, A., & Hamelin, S. (2015). Animal models for mesiotemporal lobe epilepsy: The end of a misunderstanding? *Revue Neurologique*, 171(3), 217-226.
<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.01.558>
- Depaulis, A., David, O., & Charpier, S. (2016). The genetic absence epilepsy rat from Strasbourg as a model to decipher the neuronal and network mechanisms of generalized idiopathic epilepsies. *Journal of Neuroscience Methods*, 260, 159-174.
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.05.022>
- Devinsky, O., Marsh, E., Friedman, D., Thiele, E., Laux, L., Sullivan, J., ... Cilio, M. R. (2016). Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The Lancet. Neurology*, 15(3), 270-278.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00379-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00379-8)
- Dey, A., & Pandey, D. K. (2014). HPTLC detection of altitudinal variation of the potential antivenin stigmasterol in different populations of the tropical ethnic antidote Rauwolfia

- serpentina. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7S1, S540-545.
[https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60287-X](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60287-X)
- Dorny, P., Phiri, I. K., Vercruyssen, J., Gabriel, S., Willingham, A. L., Brandt, J., ... Berkvens, D. (2004). A Bayesian approach for estimating values for prevalence and diagnostic test characteristics of porcine cysticercosis. *International Journal for Parasitology*, 34(5), 569-576. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2003.11.014>
- Du Toit, A., & Pretorius, C. (2018). Seizures in Namibia: A study of traditional health practitioners. *Epilepsia Open*, 3(3), 374-382. <https://doi.org/10.1002/epi4.12240>
- Duveau, V., Pouyatos, B., Bressand, K., Bouyssières, C., Chabrol, T., Roche, Y., ... Roucard, C. (2016). Differential Effects of Antiepileptic Drugs on Focal Seizures in the Intrahippocampal Kainate Mouse Model of Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 22(6), 497-506. <https://doi.org/10.1111/cns.12523>
- Eadie, M. J. (2004). Could valerian have been the first anticonvulsant? *Epilepsia*, 45(11), 1338-1343. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.27904.x>
- Edmond, K., Clark, A., Korczak, V. S., Sanderson, C., Griffiths, U. K., & Rudan, I. (2010). Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*, 10(5), 317-328. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70048-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70048-7)
- Eissa, T. A. F., Palomino, O. M., Carretero, M. E., & Gómez-Serranillos, M. P. (s. d.). Ethnopharmacological study of medicinal plants used in the treatment of CNS disorders in Sinai Peninsula, Egypt. *Journal of Ethnopharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.10.041>
- Elferink, J. G. R. (1999). Epilepsy and Its Treatment in the Ancient Cultures of America. *Epilepsia*, 40(7), 1041-1046. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00815.x>

- Fadiman, A. (2000). « The spirit catches you and you fall down »: epilepsy and the hmong. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 1(1), S3-8. <https://doi.org/10.1006/ebch.2000.0037>
- Felipe Guaman Poma d' Ayala. (1615). *El primera nueva coronica y buen gobierno*. Rolena Adorno et Victor L. Urioste.
- Feliú-Hemmelmann, K., Monsalve, F., & Rivera, C. (2013). Melissa officinalis and Passiflora caerulea infusion as physiological stress decreaser. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 6(6), 444-451.
- Fennell, C. W., Lindsey, K. L., McGaw, L. J., Sparg, S. G., Stafford, G. I., Elgorashi, E. E., ... van Staden, J. (2004). Assessing African medicinal plants for efficacy and safety: pharmacological screening and toxicology. *Journal of Ethnopharmacology*, 94(2-3), 205-217. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.05.012>
- Ferraz, A. C., Pereira, L. F., Ribeiro, R. L., Wolfman, C., Medina, J. H., Scorza, F. A., ... Da Cunha, C. (2000). Ricinine-elicited seizures. A novel chemical model of convulsive seizures. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 65(4), 577-583.
- Fischer et al. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology - Fisher - 2017 - *Epilepsia* - Wiley Online Library. Consulté 26 novembre 2018, à l'adresse <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/epi.13670>
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., ... Wiebe, S. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475-482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Fleming, K. A., Naidoo, M., Wilson, M., Flanigan, J., Horton, S., Kuti, M., ... Lago, N. (2017). An Essential Pathology Package for Low- and Middle-Income Countries. *American Journal of Clinical Pathology*, 147(1), 15-32. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqw143>

- Fleurentin, J., Weniger, B., & Bourdy, G. (2011). *Traditions thérapeutiques et médecine de demain, Les enjeux de l'ethnopharmacologie* (Ouest France).
- Forsgren, L., Beghi, E., Oun, A., & Sillanpää, M. (2005). The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *European Journal of Neurology*, 12(4), 245-253. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00992.x>
- Funston, J. (2001). *Government & Politics in Southeast Asia*. Institute of Southeast Asian Studies.
- Garcia, H. H., Gonzalez, A. E., Tsang, V. C. W., O'Neal, S. E., Llanos-Zavalaga, F., Gonzalez, G., ... Gilman, R. H. (2016). Elimination of *Taenia solium* Transmission in Northern Peru. *New England Journal of Medicine*, 374(24), 2335-2344. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515520>
- Gastaut, H., Naquet, R., Poiré, R., & Tassinari, C. A. (1965). Treatment of Status Epilepticus with Diazepam (Valium)*. *Epilepsia*, 6(2), 167-182. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1965.tb03786.x>
- Gaston, T. E., & Szaflarski, J. P. (2018). Cannabis for the Treatment of Epilepsy: an Update. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 18(11), 73. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0882-y>
- Gaudêncio, S. P., & Pereira, F. (2015). Dereplication: racing to speed up the natural products discovery process. *Natural Product Reports*, 32(6), 779-810. <https://doi.org/10.1039/c4np00134f>
- Gersner, R., Ekstein, D., Dhamne, S. C., Schachter, S. C., & Rotenberg, A. (2015). Huperzine A prophylaxis against pentylenetetrazole-induced seizures in rats is associated with increased cortical inhibition. *Epilepsy Research*, 117, 97-103. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.08.012>

- Graboyes, M. (2010). Fines, orders, fear . . . and consent? Medical research in East Africa, C. 1950s. *Developing World Bioethics*, 10(1), 34-41. <https://doi.org/10.1111/j.1471-8847.2009.00274.x>
- Greenfield, L. J. (2013). Molecular mechanisms of antiseizure drug activity at GABAA receptors. *Seizure*, 22(8), 589-600. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.04.015>
- Guginski, G., Luiz, A. P., Silva, M. D., Massaro, M., Martins, D. F., Chaves, J., ... Santos, A. R. S. (2009). Mechanisms involved in the antinociception caused by ethanolic extract obtained from the leaves of *Melissa officinalis* (lemon balm) in mice. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 93(1), 10-16. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.03.014>
- Hammiche, V., & Maiza, K. (2006). Traditional medicine in Central Sahara: Pharmacopoeia of Tassili N'ajjer. *Journal of Ethnopharmacology*, 105(3), 358-367. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.11.028>
- Harimanana, A., Clavel, S., Chivorakul, P., Perez, F., Preux, P.-M., & Barennes, H. (2013). Associated factors with adherence to antiepileptic drug in the capital city of Lao PDR. *Epilepsy Research*, 104(1-2), 158-166. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2012.10.008>
- HAS. (2004). Prise en charge des épilepsies partielles pharmacorésistantes.
- Henriksen, O. (1998). An Overview of Benzodiazepines in Seizure Management. *Epilepsia*, 39(S1), S2-S6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb05110.x>
- Hoffman, B., & Gallaher, T. (2008). Importance Indices in Ethnobotany. *Ethnobotany Research and Applications*, 5, 201-218. <https://doi.org/10.17348/era.5.0.201-218>
- Höft, M., Barik, S. K., & Lykke, A. M. (1999, juin). Quantitative Ethnobotany. Applications of multivariate and statistical analyses in ethnobotany People and Plant Working Paper. *People and Plants Working Paper*.

- Holzmann, I., Cechinel Filho, V., Mora, T. C., Cáceres, A., Martínez, J. V., Cruz, S. M., & de Souza, M. M. (2011). Evaluation of Behavioral and Pharmacological Effects of Hydroalcoholic Extract of *Valeriana prionophylla* Standl. from Guatemala. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM*, 2011, 312320. <https://doi.org/10.1155/2011/312320>
- Hounsossou, C. H., Queneuille, J. P., Ibinga, E., Preux, P. M., Dalmay, F., Druet-Cabanac, M., & Houinato, D. (2015). Knowledge, attitudes, and behavior among key people involved in the employment of people with epilepsy in southern Benin. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 42, 153-158. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.10.022>
- Hsieh, C. L., Chen, M. F., Li, T. C., Li, S. C., Tang, N. Y., Hsieh, C. T., ... Lin, J. G. (1999). Anticonvulsant effect of *Uncaria rhynchophylla* (Miq) Jack. in rats with kainic acid-induced epileptic seizure. *The American Journal of Chinese Medicine*, 27(2), 257-264. <https://doi.org/10.1142/S0192415X9900029X>
- Hsieh, C. L., Tang, N. Y., Chiang, S. Y., Hsieh, C. T., & Lin, J. G. (1999). Anticonvulsive and free radical scavenging actions of two herbs, *Uncaria rhynchophylla* (MIQ) Jack and *Gastrodia elata* Bl., in kainic acid-treated rats. *Life Sciences*, 65(20), 2071-2082.
- Hsieh, C. L., Ho, T.-Y., Su, S.-Y., Lo, W.-Y., Liu, C.-H., & Tang, N.-Y. (2009). *Uncaria rhynchophylla* and Rhynchophylline inhibit c-Jun N-terminal kinase phosphorylation and nuclear factor-kappaB activity in kainic acid-treated rats. *The American Journal of Chinese Medicine*, 37(2), 351-360. <https://doi.org/10.1142/S0192415X09006898>
- Ibinga, E., Ngoungou, E. B., Olliac, B., Hounsossou, C. H., Dalmay, F., Mouangue, G., ... Druet-Cabanac, M. (2015). Impact of epilepsy on children and parents in Gabon. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 44, 110-116. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.12.035>
- Jacoby, A., & Austin, J. K. (2007). Social stigma for adults and children with epilepsy. *Epilepsia*, 48 Suppl 9, 6-9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01391.x>

- Jacoby, A., & Baker, G. A. (2008). Quality-of-life trajectories in epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 12(4), 557-571. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.11.013>
- Jost, J., Raharivelo, A., Ratsimbazafy, V., Nizard, M., Auditeau, E., Newton, C. R., & Preux, P.-M. (2016). Availability and cost of major and first-line antiepileptic drugs: a comprehensive evaluation in the capital of Madagascar. *SpringerPlus*, 5(1), 1726. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3409-5>
- Kadiyala, M., Ponnusankar, S., & Elango, K. (2013). *Calotropis gigantea* (L.) R. Br (Apocynaceae): A phytochemical and pharmacological review. *Journal of Ethnopharmacology*, 150(1), 32-50. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.08.045>
- Kale, R. (2002). Global Campaign Against Epilepsy: the treatment gap. *Epilepsia*, 43 Suppl 6, 31-33.
- Kariuki, S. M., White, S., Chengo, E., Wagner, R. G., Ae-Ngibise, K. A., Kakooza-Mwesige, A., ... SEEDS investigators. (2016). Electroencephalographic features of convulsive epilepsy in Africa: A multicentre study of prevalence, pattern and associated factors. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 127(2), 1099-1107. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.07.033>
- Keezer, M. R., Sisodiya, S. M., & Sander, J. W. (2016). Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *The Lancet. Neurology*, 15(1), 106-115. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00225-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00225-2)
- Keikelame, M. J., & Swartz, L. (2015). « A thing full of stories »: Traditional healers' explanations of epilepsy and perspectives on collaboration with biomedical health care in Cape Town. *Transcultural Psychiatry*, 52(5), 659-680. <https://doi.org/10.1177/1363461515571626>

- Kind, T., Scholz, M., & Fiehn, O. (2009). How large is the metabolome? A critical analysis of data exchange practices in chemistry. *PloS One*, 4(5), e5440. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005440>
- Klayman, D. L., Lin, A. J., Acton, N., Scovill, J. P., Hoch, J. M., Milhous, W. K., ... Dobek, A. S. (1984). Isolation of Artemisinin (Qinghaosu) from *Artemisia annua* Growing in the United States. *Journal of Natural Products*, 47(4), 715-717. <https://doi.org/10.1021/np50034a027>
- Krishnan, A., Sahariah, S. A., & Kapoor, S. K. (2004). Cost of epilepsy in patients attending a secondary-level hospital in India. *Epilepsia*, 45(3), 289-291.
- Kumar, S., Singh, M. B., Shukla, G., Vishnubhatla, S., Srivastava, M. V. P., Goyal, V., ... Patterson, V. (2017). Effective clinical classification of chronic epilepsy into focal and generalized: A cross sectional study. *Seizure*, 53, 81-85. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.11.002>
- La Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte | Société Française de Neurologie. (2014). Consulté 1 juin 2018, à l'adresse <http://www.sf-neuro.org/epilepsie/la-prise-en-charge-dune-premi-re-crise-d-epilepsie-de-ladulte>
- Lao Statistics Bureau. (2018). Consulté 24 octobre 2018, à l'adresse <https://www.lsb.gov.la/en/#.WvmgjoCFPDB>(<http://www.moes.edu.la/moes/index.php>
- Laos – PopulationData.net. (2017). Consulté 12 octobre 2018, à l'adresse <https://www.populationdata.net/pays/laos/>
- Lee, M. S., Lim, H.-J., Lee, M.-S., & Jang, H.-S. (2005). Perceptions, knowledge and misuse of an oriental herbal drug: a survey of 608 Korean female nursing college students. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 11(3), 200-204. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2004.10.002>

- Leonardi, M., & Ustun, T. (2002). The global burden of epilepsy. *Epilepsia*, 43 Supl 6, 21-25.
- Levira, F., Thurman, D. J., Sander, J. W., Hauser, W. A., Hesdorffer, D. C., Masanja, H., ... Epidemiology Commission of the International League Against Epilepsy. (2017). Premature mortality of epilepsy in low- and middle-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 58(1), 6-16. <https://doi.org/10.1111/epi.13603>
- Levi-Strauss, C. (1962). *La pensée sauvage* (Presses Pocket).
- Löscher, W. (2011). Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure*, 20(5), 359-368. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.01.003>
- Löscher, W., Hoffmann, K., Twele, F., Potschka, H., & Töllner, K. (2013). The novel antiepileptic drug imepitoin compares favourably to other GABA-mimetic drugs in a seizure threshold model in mice and dogs. *Pharmacological Research: The Official Journal of the Italian Pharmacological Society*, 77, 39-46. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.09.003>
- Luján-Carpio, E., Lizarraga-Castañeda, Z., Mayor-Vega, A., Medrano-Canchari, K., Medina-Salazar, H., & Goicochea-Lugo, S. (2014). El servicio de Medicina complementaria de EsSalud, una alternativa en el sistema de salud peruano. *Revista Medica Herediana*, 25(2), 105-106.
- Mac, T. L., Tran, D.-S., Quet, F., Odermatt, P., Preux, P.-M., & Tan, C. T. (2007). Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. *The Lancet. Neurology*, 6(6), 533-543. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70127-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70127-8)
- Mallik, B. K., Panda, T., & Padhy, R. N. (2012). Traditional Herbal Practices by the Ethnic People of Kalahandi District of Odisha, India. *Asian Pacific Journal of Tropical*

Biomedicine, 2(2, Supplement), S988-S994. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60349-9](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60349-9)

Maroso, M., Balosso, S., Ravizza, T., Liu, J., Aronica, E., Iyer, A. M., ... Vezzani, A. (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. <https://doi.org/10.1038/nm.2127>

Massot-Tarrús, A., & McLachlan, R. S. (2016). Marijuana use in adults admitted to a Canadian epilepsy monitoring unit. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 63, 73-78. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.08.002>

Mathew, J., Paul, J., Nandhu, M. S., & Paulose, C. S. (2010). Bacopa monnieri and Bacoside-A for ameliorating epilepsy associated behavioral deficits. *Fitoterapia*, 81(5), 315-322. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2009.11.005>

Meyer, A.-C., Dua, T., Ma, J., Saxena, S., & Birbeck, G. (2010). Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. *Bulletin of the World Health Organization*, 88(4), 260-266. <https://doi.org/10.2471/BLT.09.064147>

Mignot, F. (2002). *Santé et intégration nationale au Laos* (thesis). Paris 4. Consulté à l'adresse <http://www.theses.fr/2002PA040119>

Millones, L. (2014). *Por la mano del hombre: Prácticas y creencias sobre chamanismo y curandería en México y el Perú* (Lima: Asamblea Nacional de Rectores).

Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères. (2018). Présentation du Pérou. Consulté 24 octobre 2018, à l'adresse <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/dossiers-pays/perou/presentation-du-perou/>

Montano, S. M., Villaran, M. V., Ylquimiche, L., Figueroa, J. J., Rodriguez, S., Bautista, C. T., ... Cysticercosis Working Group in Peru. (2005). Neurocysticercosis: association

between seizures, serology, and brain CT in rural Peru. *Neurology*, 65(2), 229-233.

<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000168828.83461.09>

Moyano, L. M., Saito, M., Montano, S. M., Gonzalez, G., Olaya, S., Ayvar, V., ... Garcia, H. H. (2014a). Neurocysticercosis as a Cause of Epilepsy and Seizures in Two Community-Based Studies in a Cysticercosis-Endemic Region in Peru. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002692>

Moyano, L. M., Saito, M., Montano, S. M., Gonzalez, G., Olaya, S., Ayvar, V., ... Garcia, H. H. (2014b). Neurocysticercosis as a cause of epilepsy and seizures in two community-based studies in a cysticercosis-endemic region in peru. *PLoS neglected tropical diseases*, 8(2), e2692. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002692>

Mula, M., Bell, G. S., & Sander, J. W. (2010). Assessing suicidal risk with antiepileptic drugs. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 6, 613-618. <https://doi.org/10.2147/NDT.S11999>

Munyoki, G., Edwards, T., White, S., Kwasa, T., Chengo, E., Kokwaro, G., ... Newton, C. R. (2010). Clinical and neurophysiological features of active convulsive epilepsy in rural Kenya: a population based study. *Epilepsia*, 51(12), 2370-2376. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02653.x>

Nash, T. E., Pretell, E. J., Lescano, A. G., Bustos, J. A., Gilman, R. H., Gonzalez, A. E., ... Cysticercosis Working Group in Peru. (2008). Perilesional brain oedema and seizure activity in patients with calcified neurocysticercosis: a prospective cohort and nested case-control study. *The Lancet. Neurology*, 7(12), 1099-1105. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70243-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70243-6)

National Biodiversity Strategy to 2020. (2004). Consulté 16 octobre 2018, à l'adresse http://www.la.undp.org/content/lao_pdr/en/home/library/environment_energy/Biodiversity_Strategy_2020.html

- Ndagijimana, A., Wang, X., Pan, G., Zhang, F., Feng, H., & Olaleye, O. (2013). A review on indole alkaloids isolated from *Uncaria rhynchophylla* and their pharmacological studies. *Fitoterapia*, *86*, 35-47. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2013.01.018>
- Ngugi, A. K., Bottomley, C., Kleinschmidt, I., Sander, J. W., & Newton, C. R. (2010a). Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*, *51*(5), 883-890. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x>
- Ngugi, A. K., Bottomley, C., Kleinschmidt, I., Sander, J. W., & Newton, C. R. (2010b). Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*, *51*(5), 883-890. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x>
- Nicoletti, A., Bartoloni, A., Reggio, A., Bartalesi, F., Roselli, M., Sofia, V., ... Hall, A. J. (2002). Epilepsy, cysticercosis, and toxocariasis: a population-based case-control study in rural Bolivia. *Neurology*, *58*(8), 1256-1261.
- Njamnshi, A. K., Tabah, E. N., Bissek, A.-C. Z.-K., Yepnjo, F. N., Kuate, C., Angwafor, S. A., ... Muna, W. F. T. (2010). Knowledge, attitudes and practice with respect to epilepsy among secondary school students in the Kumbo West Health District - North West Region- Cameroon. *Epilepsy & Behavior: E&B*, *18*(3), 247-253. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.03.013>
- Nsengiyumva, G., Druet-Cabanac, M., Nzisabira, L., Preux, P.-M., & Vergnenègre, A. (2004). Economic evaluation of epilepsy in Kiremba (Burundi): a case-control study. *Epilepsia*, *45*(6), 673-677. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.36303.x>
- Nsour, W. M., Lau, C. B., & Wong, I. C. (2000). Review on phytotherapy in epilepsy. *Seizure*, *9*(2), 96-107. <https://doi.org/10.1053/seiz.1999.0378>
- Nsuala, B. N., Enslin, G., & Viljoen, A. (2015). « Wild cannabis »: A review of the traditional use and phytochemistry of *Leonotis leonurus*. *Journal of Ethnopharmacology*, *174*, 520-539. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.08.013>

- Nubukpo, P., Preux, P. M., Clement, J. P., Houinato, D., Tuillas, M., Aubreton, C., ... Tapie, P. (2003). [Comparison of sociocultural attitudes towards epilepsy in Limousin (France), in Togo and in Benin (Africa)]. *Medecine Tropicale: Revue Du Corps De Sante Coloniale*, 63(2), 143-150.
- Ogunbodede, O., McCombs, D., Trout, K., Daley, P., & Terry, M. (2010). New mescaline concentrations from 14 taxa/cultivars of *Echinopsis* spp. (Cactaceae) (« San Pedro ») and their relevance to shamanic practice. *Journal of Ethnopharmacology*, 131(2), 356-362. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.07.021>
- Ohno, K., & Higashima, M. (2002). Effects of antiepileptic drugs on afterdischarge generation in rat hippocampal slices. *Brain Research*, 924(1), 39-45.
- Oliva, I., González-Trujano, M. E., Arrieta, J., Enciso-Rodríguez, R., & Navarrete, A. (2004). Neuropharmacological profile of hydroalcohol extract of *Valeriana edulis* ssp. *procera* roots in mice. *Phytotherapy Research: PTR*, 18(4), 290-296. <https://doi.org/10.1002/ptr.1389>
- OMS | Listes modèles OMS des médicaments essentiels. (2017). Consulté 11 juin 2018, à l'adresse <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/fr/>
- O'Neill, P. M., & Posner, G. H. (2004). A medicinal chemistry perspective on artemisinin and related endoperoxides. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(12), 2945-2964. <https://doi.org/10.1021/jm030571c>
- OPS, & OMS. (2000). *Estudio costo-efectividad: Programa Nacional de Medicina Complementaria Seguro Social de EsSalud*. Lima.
- Pelt. (2015). *Carnets de voyage d'un botaniste* (Lgf).
- Penchansky, R., & Thomas, J. W. (1981). The concept of access: definition and relationship to consumer satisfaction. *Medical Care*, 19(2), 127-140.

- Pérou - Salaires. (s. d.). Consulté 24 août 2015, à l'adresse <http://fr.tradingeconomics.com/peru/wages>
- Perrin, M. (2002). Between representations, knowledge and practice : the art of shamans and other traditional practitioners. In Jacques Fleurentin, J.-M. Pelt, & G. Mazars (Éd.), *Des sources du savoir aux médicaments du futur* (p. 105-111). IRD Éditions. <https://doi.org/10.4000/books.irdeditions.7212>
- Phillips O., Gentry A.H., Reynel C., Wilkin P., & Galvez-Durand B C. (2002). Quantitative Ethnobotany and Amazonian Conservation. *Conservation Biology*, 8(1), 225-248. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1739.1994.08010225.x>
- PIB (\$ US courants) | Data. (2018). Consulté 24 octobre 2018, à l'adresse <https://donnees.banquemondiale.org/indicateur/NY.GDP.MKTP.CD?locations=EG-ET-SS-SD>
- Preux, P-M., & Dumas, M. (2018). *Neuroepidemiology in Tropical Health* (Elsevier, Vol. 1–1). United Kingdom: Elsevier.
- Poonam, K., & Singh, G. S. (2009). Ethnobotanical study of medicinal plants used by the Taungya community in Terai Arc Landscape, India. *Journal of Ethnopharmacology*, 123(1), 167-176. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.02.037>
- Pottier, R. (1971). Le végétal dans la pharmacopée traditionnelle lao. *Bulletin de la Société Botanique de France*, 118(3-4), 263-273. <https://doi.org/10.1080/00378941.1971.10838897>
- Pottier, R. (2007). *Yu di mi Heng « être bien, avoir de la force », Essai sur les pratiques thérapeutiques Lao*. Ecole française d'extreme orient. Consulté à l'adresse about:newtab
- Prince, D. A., & Jacobs, K. (1998). Inhibitory function in two models of chronic epileptogenesis. *Epilepsy Research*, 32(1-2), 83-92.

- Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle. (2000). Consulté 20 octobre 2018, à l'adresse <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js4929f/>
- Purkayastha, J., Dutta, M., & Nath, S. C. (2007). Ethnomedicinal plants from Dibru-Saikhowa biosphere reserve, Assam. *Indian Journal of Traditional Knowledge*, 6(3), 477-480.
- Purkayastha, J., Nath, S. C., & Islam, M. (2005). Ethnobotany of medicinal plants from Dibru-Saikhowa Biosphere Reserve of Northeast India. *Fitoterapia*, 76(1), 121-127. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2004.10.012>
- Rafael, F., Dubreuil, C.-M., Burbaud, F., Tran, D. S., Clement, J.-P., Preux, P.-M., & Nubukpo, P. (2010). Knowledge of epilepsy in the general population based on two French cities: implications for stigma. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 17(1), 82-86. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.10.014>
- Rajput, S. B., Tonge, M. B., & Karuppayil, S. M. (s. d.). An overview on traditional uses and pharmacological profile of *Acorus calamus* Linn. (Sweet flag) and other *Acorus* species. *Phytomedicine*. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2013.09.020>
- Ratsimbazafy, V., Rakotovao, T., Marin, B., Javerliat, M., & Preux, P.-M. (2012). The dangers of inadequate understanding of epilepsy in Madagascar. *The Lancet Neurology*, 11(9), 748-749. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70186-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70186-2)
- Raza, M. L., Zeeshan, M., Ahmad, M., Shaheen, F., & Simjee, S. U. (2010). Anticonvulsant activity of DNS II fraction in the acute seizure models. *Journal of Ethnopharmacology*, 128(3), 600-605. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.01.054>
- Raza, M., Shaheen, F., Choudhary, M. I., Suria, A., Rahman, A. U., Sombati, S., & DeLorenzo, R. J. (2001). Anticonvulsant activities of the FS-1 subfraction isolated from roots of *Delphinium denudatum*. *Phytotherapy Research: PTR*, 15(5), 426-430.

- Reyna, V. (2002). *La soba del cuy, Diagnóstico y curación en la medicina tradicional peruana*. Ediciones del autor.
- Rezvani, M. E., Roohbakhsh, A., Allahtavakoli, M., & Shamsizadeh, A. (2010). Anticonvulsant effect of aqueous extract of *Valeriana officinalis* in amygdala-kindled rats: possible involvement of adenosine. *Journal of Ethnopharmacology*, *127*(2), 313-318. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.11.002>
- Riban, V., Bouilleret, V., Pham-Lê, B. T., Fritschy, J.-M., Marescaux, C., & Depaulis, A. (2002). Evolution of hippocampal epileptic activity during the development of hippocampal sclerosis in a mouse model of temporal lobe epilepsy. *Neuroscience*, *112*(1), 101-111.
- Rigau, V., Morin, M., Rousset, M.-C., de Bock, F., Lebrun, A., Coubes, P., ... Lerner-Natoli, M. (2007). Angiogenesis is associated with blood-brain barrier permeability in temporal lobe epilepsy. *Brain: A Journal of Neurology*, *130*(Pt 7), 1942-1956. <https://doi.org/10.1093/brain/awm118>
- Risa, J., Risa, A., Adersen, A., Gauguin, B., Stafford, G. I., van Staden, J., & Jäger, A. K. (2004). Screening of plants used in southern Africa for epilepsy and convulsions in the GABAA-benzodiazepine receptor assay. *Journal of Ethnopharmacology*, *93*(2-3), 177-182. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.01.021>
- Rogawski, M. A. (2006). Molecular targets versus models for new antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Research*, *68*(1), 22-28. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.09.012>
- Rojas Rojas, T., Bourdy, G., Ruiz, E., Cerapio, J.-P., Pineau, P., Gardon, J., ... Bertani, S. (2018). Herbal Medicine Practices of Patients With Liver Cancer in Peru: A Comprehensive Study Toward Integrative Cancer Management. *Integrative Cancer Therapies*, *17*(1), 52-64. <https://doi.org/10.1177/1534735416681642>

- Saadi, A., Patenaude, B., & Mateen, F. J. (2016). Quality of life in epilepsy-31 inventory (QOLIE-31) scores: A global comparison. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 65, 13-17. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.09.032>
- Sánchez-Moreno, F. (2014). El sistema nacional de salud en el Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 31(4). Consulté à l'adresse <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/129>
- Sander, J. W., Hart, Y. M., Johnson, A. L., & Shorvon, S. D. (1990). National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet (London, England)*, 336(8726), 1267-1271.
- Sander, J. W., & Shorvon, S. D. (1987). Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: a review. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 50(7), 829-839.
- Sander, J. W., & Josemir W. (2003). The epidemiology of epilepsy revisited. *Current Opinion in Neurology*, 16(2), 165-170. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000063766.15877.8e>
- Sanmartin, P. E., & Detyniecki, K. (2018). Cannabidiol for Epilepsy: New Hope on the Horizon? *Clinical Therapeutics*, 40(9), 1438-1441. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.07.020>
- Sermet, L. (2018). *Regards croisés sur le handicap en contexte francophone*. Université de Saint-Boniface.
- Servan, J. (2005). Organisation du suivi du patient épileptique en grande précarité, 17, 3.
- Servicio Nacional de Áreas Naturales Protegidas por el Estado - SERNANP. (s. d.). Consulté 16 octobre 2018, à l'adresse <http://old.sernanp.gob.pe/sernanp/contenido.jsp?ID=104>
- Shakeri, A., Sahebkar, A., & Javadi, B. (2016). Melissa officinalis L. – A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, 188, 204-228. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.010>

- Shanmugasundaram, E. R., Akbar, G. K., & Shanmugasundaram, K. R. (1991). Brahmighritham, an Ayurvedic herbal formula for the control of epilepsy. *Journal of Ethnopharmacology*, 33(3), 269-276.
- Sharma, J., Gairola, S., Gaur, R. D., Painuli, R. M., & Siddiqi, T. O. (2013). Ethnomedicinal plants used for treating epilepsy by indigenous communities of sub-Himalayan region of Uttarakhand, India. *Journal of Ethnopharmacology*, 150(1), 353-370. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.08.052>
- Sharma, P. K., Chauhan, N. ., & Lal, B. (2004). Observations on the traditional phytotherapy among the inhabitants of Parvati valley in western Himalaya, India. *Journal of Ethnopharmacology*, 92(2-3), 167-176. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2003.12.018>
- Sharma, U. K., Pegu, S., Hazarika, D., & Das, A. (2012). Medico-religious plants used by the Hajong community of Assam, India. *Journal of Ethnopharmacology*, 143(3), 787-800. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.06.053>
- Shorvon, S. D., & Farmer, P. J. (1988). Epilepsy in developing countries: a review of epidemiological, sociocultural, and treatment aspects. *Epilepsia*, 29 Suppl 1, S36-54.
- Singh, R. (2016). Asparagus racemosus: a review on its phytochemical and therapeutic potential. *Natural Product Research*, 30(17), 1896-1908. <https://doi.org/10.1080/14786419.2015.1092148>
- Société Chimique de France - Le réseau des chimistes. (2017). Consulté 16 octobre 2018, à l'adresse <http://www.societechimiquedefrance.fr/>
- Sørensen, A. T., & Kokaia, M. (2013). Novel approaches to epilepsy treatment. *Epilepsia*, 54(1), 1-10. <https://doi.org/10.1111/epi.12000>
- Spinella, M. (2001). Herbal Medicines and Epilepsy: The Potential for Benefit and Adverse Effects. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 2(6), 524-532. <https://doi.org/10.1006/ebeh.2001.0281>

- Stuart, H. (2016). Reducing the stigma of mental illness. *Global Mental Health*, 3. <https://doi.org/10.1017/gmh.2016.11>
- Sy dara, K., Gneunphonsavath, S., Wahlström, R., Freudenthal, S., Houamboun, K., Tomson, G., & Falkenberg, T. (2005). Use of traditional medicine in Lao PDR. *Complementary Therapies in Medicine*, 13(3), 199-205. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2005.05.004>
- Tertrais, H. (2014). *Atlas de l'Asie du Sud-Est (Autrement)*. Paris.
- Thomas, P. (2004). Traitement médical des épilepsies. *Emc - Neurologie*, 1, 390-414. <https://doi.org/10.1016/j.emcn.2004.06.001>
- Torres-Hernández, B. A., Del Valle-Mojica, L. M., & Ortíz, J. G. (2015). Valerenic acid and Valeriana officinalis extracts delay onset of Pentylentetrazole (PTZ)-Induced seizures in adult Danio rerio (Zebrafish). *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15, 228. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0731-3>
- Tran, D. S., Odermatt, P., Le Oanh, T., Huc, P., Phoumindr, N., Ito, A., ... Strobel, M. (2007). Risk factors for epilepsy in rural Lao PDR: a case-control study. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 38(3), 537-542.
- Tran, D.S., Odermatt, P., Delneuvillle, L., Singphuangphet, S., Druet-Cabanac, M., Barennes, H., ... Preux, P.-M. (2008). Anxiety and depression in people with epilepsy in Lao Popular's Democratic Republic. *Epilepsies*, 20(1), 33-37. <https://doi.org/10.1684/epi.2007.0133>
- Tran, D.S, Odermatt, P., Le, T.-O., Huc, P., Druet-Cabanac, M., Barennes, H., ... Preux, P.-M. (2006). Prevalence of epilepsy in a rural district of central Lao PDR. *Neuroepidemiology*, 26(4), 199-206. <https://doi.org/10.1159/000092407>
- Tran, D.S, Odermatt, P., Singphuangphet, S., Druet-Cabanac, M., Preux, P.-M., Strobel, M., & Barennes, H. (2007). Epilepsy in Laos: knowledge, attitudes, and practices in the

- community. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 10(4), 565-570.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.02.018>
- Valadeau, C., Castillo, J. A., Sauvain, M., Lores, A. F., & Bourdy, G. (2010). The rainbow hurts my skin: Medicinal concepts and plants uses among the Yanesha (Amuesha), an Amazonian Peruvian ethnic group. *Journal of Ethnopharmacology*, 127(1), 175-192. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.09.024>
- Valerian. (2006). In *Drugs and Lactation Database (LactMed)*. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Consulté à l'adresse <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501815/>
- Verastegui, M. R., Mejia, A., Clark, T., Gavidia, C. M., Mamani, J., Ccopa, F., ... Gilman, R. H. (2015). Novel rat model for neurocysticercosis using *Taenia solium*. *The American Journal of Pathology*, 185(8), 2259-2268. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.04.015>
- Verpoorte, R., Choi, Y. H., & Kim, H. K. (2005). Ethnopharmacology and systems biology: a perfect holistic match. *Journal of Ethnopharmacology*, 100(1-2), 53-56. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.05.033>
- VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux. (2018). Consulté 16 octobre 2018, à l'adresse <https://www.vidal.fr/>
- Villarán, M. V., Montano, S. M., Gonzalvez, G., Moyano, L. M., Chero, J. C., Rodriguez, S., ... Cysticercosis Working Group in Peru. (2009). Epilepsy and neurocysticercosis: an incidence study in a Peruvian rural population. *Neuroepidemiology*, 33(1), 25-31. <https://doi.org/10.1159/000210019>
- Welslau, M., Diéras, V., Sohn, J.-H., Hurvitz, S. A., Lalla, D., Fang, L., ... Miles, D. (2014). Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth

- factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer*, 120(5), 642-651. <https://doi.org/10.1002/cncr.28465>
- WHO | WHO traditional medicine strategy: 2014-2023. (2018). Consulté 1 mai 2016, à l'adresse http://www.who.int/medicines/publications/traditional/trm_strategy14_23/en/
- Wolfender, J.-L., Marti, G., Thomas, A., & Bertrand, S. (2015). Current approaches and challenges for the metabolite profiling of complex natural extracts. *Journal of Chromatography. A*, 1382, 136-164. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2014.10.091>
- Worbs, S., Köhler, K., Pauly, D., Avondet, M.-A., Schaer, M., Dorner, M. B., & Dorner, B. G. (2011). Ricinus communis intoxications in human and veterinary medicine-a summary of real cases. *Toxins*, 3(10), 1332-1372. <https://doi.org/10.3390/toxins3101332>
- Yemadje, L.-P., Houinato, D., Quet, F., Druet-Cabanac, M., & Preux, P.-M. (2011). Understanding the differences in prevalence of epilepsy in tropical regions. *Epilepsia*, 52(8), 1376-1381. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03099.x>
- Zevallos, L., Pastor, R., & Moscoso, B. (2011). Oferta y demanda de médicos especialistas en los establecimientos de salud del Ministerio de Salud: brechas a nivel nacional, por regiones y tipo de especialidad. *Revista peruana de medicina experimental y salud publica*, 28, 177-185. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2011.282.482>
- Zuma, T., Wight, D., RoCHAT, T., & Moshabela, M. (2016). The role of traditional health practitioners in Rural KwaZulu-Natal, South Africa: generic or mode specific? *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(1), 304. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1293-8>

Annexes

Annexe 1. Espèces végétales les plus mentionnées dans les enquêtes ethnopharmacologiques sans quantification d'usage	191
Annexe 2. Espèces végétales les plus mentionnées dans les enquêtes ethnopharmacologiques avec quantification d'usage	199
Annexe 3. Espèces végétales les plus mentionnées dans les modèles <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i>	206
Annexe 4. Manuel d'Organisation et de Fonctions, Tumbes, Pérou	227
Annexe 5. Formulaire de terrain de l'enquête menée à Tumbes, Pérou	242
Annexe 6. Questionnaire adressé aux personnes vivant avec l'épilepsie, Tumbes, Pérou	243
Annexe 7. Questionnaire adressé aux tradipraticiens, vendeurs de plantes et personnels des centres de santé, Champassak et Vientiane, Laos	248
Annexe 8. Liste des plantes identifiées à l'Herbier National de Trujillo, Pérou	252
Annexe 9. Echantillon d'herbier réalisé aux marchés de Chiclayo et Tumbes, Pérou	254
Annexe 10. Formulaire de consentement des tradipraticiens, Tumbes, Pérou	267
Annexe 11. Autorisation du comité d'éthique de l'université Cayetano Heredia, Pérou	268
Annexe 12. Autorisation éthique du Comité de Protection des Personnes, Limoges, France	269
Annexe 13. Liste des noms vernaculaires collectés dans les provinces de Champassak et Vientiane, Laos	270
Annexe 14. Echantillon d'herbier réalisé au Khuan Din Market (Vientiane) et dans la province de Champassak	273
Annexe 15. Autorisation du comité d'éthique du Ministère de la santé, Vientiane, Laos	278
Annexe 16. Documents à fournir dans le cadre de l'Accès aux Ressources génétiques et connaissances traditionnelles	279
Annexe 17. Appel à projet Région	284

Annexe 1. Espèces végétales les plus mentionnées dans les enquêtes ethnopharmacologiques sans quantification d'usage

Species	Family	Countries	Part of specie	Traditional preparation way	Administration	Doses	Informants	Sample size	Type of survey	Study period	Results	Reference
<i>Carissa spinarum</i> <i>Culcasia falcifoli</i> <i>Ehretia cymosa</i> <i>Solanecio manni</i>		Kenya	Roots/ Leaves/ Leaves and root / Roots	Decoction / Ash / Infusion / Decoction	PO	-	Local population, older people who have knowledge, traditional healers	-	Semi-structured interviews	March 2004 to February 2006	Ethnopharmacological use on epilepsy	Jeruto et al., 2008
<i>Achyranthes aspera</i> <i>Evolvulus alsinoides</i>		India	Whole plant / whole plant	Pulverization / Paste	PO	1 s 2/day / 1/day during 1 month	Local populations, traditional practitioners in 4 tribes	-	Questionnaires and participatory rural appraisal (PRA)= Participatory rural evaluation	-	<i>Achyranthes aspera</i> : Plant with very good effectiveness in epilepsy for 2 tribes, moderate effectiveness in another tribe and not known in this indication either by one tribe <i>Evolvulus alsinoides</i> : Plant with a very good effectiveness in epilepsy for the 4 tribes, not known in this indication by traditional practitioners	Kumar et al., 2004
<i>Euphorbia dracunculoides</i> <i>Gomphrena celosioides</i> <i>Ocimum gratissimum</i> <i>Oxalis corniculata</i>		India	Leaves / leaves / leaves / leaves	Pulverization / Juice / Paste / Pulverization	PO	-	Traditional practitioners who apply Ayurvedic medicine, indigenous women, seniors	-	Questionnaires, consultations and interviews	September 2007 to July 2008	Traditional medicine use in India	Sharma et al., 2010
Suite du tableau en page suivante												

Species	Family	Countries	Part of specie	Traditional preparation way	Administration	Doses	Informants	Sample size	Type of survey	Study period	Results	Reference
<i>Allium cepa</i>		India	Bulb	Extraction	PO	1 week	Traditional practitioners who apply Ayurvedic medicine (aged 35 to 80)	45	Semi-structured questionnaire with randomized survey	2005 to 2006	Traditional medicine use in India	Semwal et al., 2010
<i>Aristolochia indica</i> <i>Ipomoea eriocarpa</i> <i>Glycosmis pentaphylla</i>		India	Roots / whole plant / whole plant	Juice / extraction / juice	In the nose / with honey / PO or on the head for severe seizures	-	Traditional healers	-	-	-	Traditional medicine use in India	Pushpangadan et al., 1984
<i>Euphorbia tirucalli</i> <i>Jatropha curcas</i> <i>Flueggea virosa</i> <i>Launaea cornuta</i>		Somalia	Aerial parts / roots / leaves / leaves and roots	- / - / juice / decoction	- / - / PO / -	-	Traditional healers	-	-	-	Traditional medicine use in Somalia	Samuelsson et al., 1992
<i>Cullen corylifolium</i> <i>Dichrostachys cinerea</i> <i>Indigofera tinctoria</i>		Somalia	Aerial parts / - / leaves	Paste / decoction / juice and decoction	On the body and one drop in the navel	-	Traditional healers	-	-	-	Traditional medicine use in Somalia	Samuelsson et al., 1992
<i>Baccharoides lasiopus</i> <i>Conyza pyrrhopappa</i> <i>Gymnanthemum coloratum</i> <i>Gymnosporia heterophylla</i> <i>Launaea cornuta</i> <i>Markhamia obtusifolia</i> <i>Microglossa pyrifolia</i> <i>Psiadia punctulata</i> <i>Senna singueana</i> <i>Uvaria acuminata</i> <i>Uvaria leptocladon</i> <i>Vernonia hochstetteri</i>		Tanzania	Leaves / roots / leaves and inflorescence / roots / leaves and roots / roots / roots and whole plant / roots and leaves / roots / roots / roots and leaves / whole plant	Decoction / decoction / infusion / decoction / decoction / paste / decoction / pulverization / decoction / decoction / decoction / decoction	- / - / inhalation / PO / - / - / - / on the tongue / - PO / - / -	-	Traditional healers	114	-	November to December 1978 and 1979	Traditional medicine use in Tanzania for children (<i>Conyza pyrrhopappa</i> , <i>Markhamia obtusifolia</i> , <i>Senna singueana</i> , <i>Uvaria acuminata</i>) and adults for other plants	Hedberg et al., 1982
Suite du tableau en page suivante												

Species	Family	Countries	Part of specie	Traditional preparation way	Administration	Doses	Informants	Sample size	Type of survey	Study period	Results	Reference
<i>Catunaregam nilotica</i> <i>Crossopteryx febrifuga</i> <i>Grewia forbesii</i> <i>Solanum incanum</i> <i>Waltheria indica</i> <i>Dichrostachys cinerea</i> <i>Flueggea virosa</i> <i>Hoslundia opposita</i>		Tanzania	Roots and bark of roots / leaves and bark of roots / roots / fruit / leaves and roots / - / leaves / roots	Decoction and pulverization / pulverization and juice / decoction / paste / decoction / decoction / juice / decoction	Inhalation of powder / - / - / - / inhalation of leaves for convulsions and PO for epilepsy / - / PO / -	-	Traditional healers	114	-	November to December 1978 and 1979	Traditional medicine use in Tanzania for children (<i>Hoslundia opposita</i> , <i>Grewia forbesii</i> and <i>Waltheria indica</i>) and adults for other plants	Hedberg et al., 1983
<i>Curculigo orchioides</i> <i>Evolvulus alsinoides</i>		India	Roots / leaves	Paste / paste	-	-	Local and community elders	-	-	1998 to 2001	Traditional medicine use in India	Singh et al., 2002
<i>Justicia ephemera</i> <i>Sapindus saponaria</i>		Panama	Whole plant / -	- / Infusion	On chest and arms / -	-	Native informants with traditional healers help, Traditional healers	-	-	-	Traditional medicine use in Panama for children (<i>Justicia ephemera</i>) Traditional medicine use in Panama and Egypt too (<i>Sapindus saponaria</i>)	Gupta et al., 1993
<i>Sesbania grandiflora</i>		Bangladesh	Fresh leaves	Juice with <i>piper nigrum</i>	PO	4 s 2/day during 15-20 days	Traditional healers in 2 villages	-	Semi-structured questionnaires and guided field walking method	-	Traditional medicine use in Bangladesh	Rahmatullah et al., 2012
<i>Capparis tomentosa</i>		Ethiopia	Roots	-	Around the neck	-	Traditional practitioners and farmers over 25	38	Individual interviews	December 2003 to December 2004	Specific traditional medicine use for epilepsy in Ethiopia	Giday et al., 2007

Suite du tableau en page suivante

Species	Family	Countries	Part of specie	Traditional preparation way	Administration	Doses	Informants	Sample size	Type of survey	Study period	Results	Reference
<i>Artemisia nilagirica</i> <i>Acorus calamus</i> <i>Cannabis sativa</i> <i>Cissampelos pareira</i> <i>Nardostachys jatamansi</i>		India	Leaves / - / - / - / roots	Infusion / - / - / - / -	-	-	Elders, traditional healers	-	-	2000 to 2002	Traditional medicine use in India	Sharma et al., 2004
<i>Helichrysum setosum</i> <i>Uvaria leptocladon</i>		Tanzania	Leaves / leaves and young growths	Decoction / decoction	PO / -	-	Traditional healers	-	-	-	Traditional medicine use in Tanzania	Chhabra et al., 1984
Suite du tableau en page suivante												

Species	Family	Countries	Part of specie	Traditional preparation way	Administration	Doses	Informants	Sample size	Type of survey	Study period	Results	Reference
<i>Abrus precatorius</i>		Tanzania	Leaves /	Infusion /	PO / PO /	3 s 2/day / 1	Traditional healers	100	Structure d questionnaires with definition of the epilepsy required	2001	Traditional medicine use in Tanzania , specific for epilepsy	Moshi et al., 2005
<i>Abrus shimperi</i>			leaves /	infusion /	inhalation /	half cup						
<i>Acacia asak</i>			leaves / bark	decoction /	PO / PO /	3/day / - /						
<i>Acalypha ornata</i>			of stem /	decoction /	topic / PO /	2/day / 3 s						
<i>Adhatoda engleriana</i>			roots / roots /	paste /	PO	3/day / - / 3 s						
<i>Afzelia quanzensis</i>			seeds /	maceration /	/	3/day / 1 cup						
<i>Ageratum conyzoides</i>			leaves, roots	decoction /	PO	3/day / a						
<i>Albizia anthelmintica</i>			/ bark of	decoction /	/	quarter						
<i>Albizia petersiana</i>			stem / roots /	decoction /	PO	3/day / 3 s						
<i>Antidesma venosum</i>			leaves, bark	decoction /	/	2/day / 1 cup						
<i>Apodytes dimidiata</i>			of stem /	decoction /	PO	2/day / 1 cup						
<i>Arctotheca calendula</i>			roots, bark of	decoction /	/	3/day / 1 s						
<i>Aristolochia parensis</i>			stem / roots /	decoction /	PO	2/day / 1 half						
<i>Cadaba kirkii</i>			roots /	decoction /	/	cup 2/day /						
<i>Cassia fistula</i>			leaves / bark	paste /	PO	2/day / / a						
<i>Cassine schelechteriana</i>			of stem /	decoction /	/	quarter						
<i>Catunaregam obovata</i>			roots / bark	decoction /	PO /	2/day / 1 half						
<i>Chrysanthemoides monilifera</i>			of stem /	decoction /	PO /	cup 2/day / 1						
<i>Cissus quadrangularis</i>			leaves /	decoction /	PO /	cup 2/day / 2						
<i>Clausena anisata</i>			leaves, roots	decoction /	PO /	s 3/day / - / 3						
<i>Commiphora africana</i>			/ roots, bark	decoction /	PO /	s 2/day / 1						
<i>Curcuma longa</i>			of stem /	decoction /	PO /	cup 3/day						
<i>Cussonia spicata</i>			leaves /	decoction /	inhalation /	and 1						
<i>Cussonia zimmermanni</i>			leaves /	paste /	PO / PO,	inhalation / 2						
<i>Dioscorea preussii</i>			roots / roots /	decoction /	inhalation /	s 3/day / 1 s						
<i>Dodonaea viscosa</i>			roots / roots /	decoction /	PO / PO /	3/day / 1 cup						
<i>Ehretia amoena</i>			roots /	decoction /	PO / PO /	3/day / 1 cup						
<i>Erythrophleum suaveolens</i>			leaves /roots	decoction /	PO / PO /	3/day / 1 cup						
<i>Euclea natalensis</i>			/ bark of	decoction /	inhalation /	2/day / a						
<i>Fernandoa magnifica</i>			stem / bark /	paste /	PO / PO /	quarter						
<i>Ficus ingens</i>			leaves /	decoction /	PO / PO /	3/day / 2/day						
<i>Ficus sycomorus</i>			roots /	decoction /	PO / PO /	/ 3 s 2/day /						
<i>Grewia damine</i>			leaves / bark	decoction /	PO / PO /	3 s 2/day / a						
<i>Harrisonia abyssinica</i>			of stem,	decoction /	PO /	quarter						
<i>Hibiscus subdariffa</i>			roots / roots /	maceration	inhalation /	3/day / 1 half						
<i>Hoslundia opposita</i>			leaves /	/decoction /	PO / topic /	cup 3/day / 2						
<i>Keetia hispida</i>			roots / roots /	decoction /	topic / PO /	s 2/day / 1						
<i>Lobelia anceps</i>			leaves /	decoction /	PO / - / PO /	cup 3/day / 3						
			leaves /	decoction /	PO / - / - / - /	s 2/day / a						
			leaves /	decoction /	- / - / PO /	quarter						

<i>Lonchocarpus capassa</i>			roots / bark	paste /	PO / PO /	2/day / / 1						
<i>Morella salicifolia</i>			of stem /	pulverization	/PO / PO /	half cup						
<i>Ocimum gratissimum</i>			roots / bark	/ decoction /	PO / PO	1/day / - / a						
<i>Ophiuros exaltata</i>			of stem /	decoction / -		quarter						
<i>Opismenus hirtellus</i>			leaves /	/ maceration		3/day / 2/day						
<i>Ozoroa insignis</i>			roots / bark	/		/ 1-2/day / 1						
<i>Encephalartos hildebrandtii</i>			of stem /	pulverization		half cup						
<i>Rauvolfia mannii</i>			bark of stem	, decoction /		2/day / 1 cup						
<i>Salacia stuhlmanniana</i>			/ roots / roots	- / - / - / - /		3/day / - / 1 s						
<i>Maerua cylindricarpa</i>			/ bark of	decoction /		2/day / 2 s						
<i>Pouzolzia mixta</i>			stem / roots /	paste,		3/day / - / - /						
<i>Schlecheterina mitostemmatoides</i>			roots / bark	decoction /		- / - / - / 1						
<i>Uvaria leptocladon</i>			of stem /	decoction /		cup 2/day / 1						
<i>Xylopiya arenaria</i>			bark of stem	pulverization		s 3/day / 1						
<i>Tamarindus indica</i>			/ roots	/ decoction /		half cup						
<i>Tephrosia aequilata</i>				pulverization		2/day / 1 s						
<i>Vepris nobilis</i>				/ decoction		3/day / 2 s						
<i>Vitex monbassae</i>						2/day / 1 cup						
<i>Warburgia stuhlmannii</i>						2/day / 3 s						
<i>Warburgia ugandensis</i>						3/day						
<i>Zanthoxylum chalybeum</i>												
Suite du tableau en page suivante												

Species	Family	Countries	Part of specie	Traditional preparation way	Administration	Doses	Informants	Sample size	Type of survey	Study period	Results	Reference
<i>Bactris gasipaes</i> <i>Costus productus</i> <i>Dichorisandra hexandra</i> <i>Elaphoglossum cuspidatum</i> <i>Elaphoglossum megalurum</i> <i>Elaphoglossum raywaense</i>		Peru	Leaves, thorns / Leaves / Flowers / Leaves / Leaves / Leaves	Infusion / infusion / juice / infusion / infusion / infusion	Bath / bath / ocular instillation / bath / bath / bath	- / - / one drop / 1/day / 1/day	-	30	2 steps for data collection: 1) informants surveyed in different ecotypes with different plant collection: name, plant species, use and structured interviews 2) semi-structured interviews: regarding treatments, diagnosis, therapeutic strategies	2006 to 2008	Traditional medicine use in Peru to treat "mal aire"	Valadeau et al., 2010
<i>Acacia amythethophylla</i> <i>Acacia seyal</i> <i>Carissa spinarum</i> <i>Combretum collinum</i> <i>Kalanchoe densiflora</i> <i>Oncoba spinosa</i> <i>Terminalia glaucescens</i>		Uganda	Roots / roots / roots / roots / leaves: sap / roots / roots	Pulverization / pulverization / pulverization / extraction and infusion / pulverization / pulverization	Inhalation, PO, topic / PO, bath, topic / PO, bath, topic / PO, bath, topic / PO, eye, navel instillation / PO, inhalation / PO, bath, topic	-	Traditional healers and heads of household	173	Semi-structured interviews, guided questionnaires, direct field observations of plant collection conducted by local research assistants (pilot study before)	June 2000 to June 2001	Traditional medicine use in Uganda	Tabuti et al., 2003
<i>Asparagus racemosus</i> <i>Calotropis procera</i>		India	Roots / leaves	Extraction / juice	PO / navel instillation	-	Village chiefs, traditional healers, patients, religious, housewives	-	Selection for interviews by randomization	2008 to 2011	Traditional medicine use in India	Mallik et al., 2012
<i>Anastatica hierochuntica</i> <i>Calotropis procera</i> <i>Citrullus colocynthis</i> <i>Ricinus communis</i>		Sahara	Whole plant / leaves / fruit / seeds	Decoction / drying / infusion / decoction	PO / inhalation / PO / PO	-	Traditional healers	-	-	2004	Traditional medicine use in Sahara	Hammiche et al., 2006
<i>Yushania alpina</i>		Uganda	Roots	Bath	Topic	-	Key informants	36	-	-	Traditional medicine use in Uganda	Sucher et al., 2015

Suite du tableau en page suivante

Species	Family	Countries	Part of specie	Traditional preparation way	Administration	Doses	Informants	Sample size	Type of survey	Study period	Results	Reference
<i>Euclea racemosa</i> <i>Withania somnifera</i>		Ethiopia	Roots	Decoction	PO	Before the meal	-	-	Interviews, focus group, field collection, market research	-	Traditional medicine use in Ethiopia	Goel et al., 2015
<i>Cascabela thevetia</i> <i>Ambrosia peruviana</i> <i>Lonicera japonica</i> <i>Cassia fistula</i> <i>Myroxylon balsamum</i> <i>Tamarindus indica</i> <i>Aiouea dubia</i> <i>Ocotea floribunda</i> <i>Malva sylvestris</i> <i>Myristica fragrans</i> <i>Peperomia inaequalifolia</i> <i>Laccopetalum giganteum</i> <i>Viola tricolor</i>		Mexico	Seeds / leaves, stem / whole plant / seeds / seeds / fruit / seeds / seeds / leaves, flowers / leaves, stem / seeds / whole plant / - / whole plant	Maceration / decoction / decoction / decoction / maceration / juice / decoction / decoction, bath / decoction / decoction / decoction, inhalation / decoction / decoction	PO / PO / PO / PO / / PO, bath / PO / PO / PO, inhalation / PO / PO	1/month or if necessary / - / 3-4 cup/day during 2-3 months / 1 cup/day during 15-20 days / 3 little cup/day / 1 glass/day during 30 days / 1/month / decoction: 1L/day 7 to 15 days and 1 a month in prevention, Limpia: 3 times a week and 1 a month in prevention / 1L/day during 15 days / 1/month / 3-4/day during 1-2 months / 1-2 cup/day during 25 days / 3 cup/day	-	-	Interviews in markets, houses of traditional healers	2001 to 2006	Traditional medicine use in Peru	Alonso-Castro et al., 2017

PO: per os, s: spoon

Annexe 2. Espèces végétales les plus mentionnées dans les enquêtes ethnopharmacologiques avec quantification d'usage

Species	Family	Countries	Part of specie	Traditional preparation way	Administration	Doses	Informants	Sample size	Type of survey	Quantification of use	Study period	Results	Reference
<i>Acorus calamus</i> <i>Allium sativum</i> <i>Asparagus racemosus</i> <i>Bacopa monnieri</i> <i>Boerhavia diffusa</i> <i>Calotropis gigantea</i> <i>Datura stramonium</i> <i>Oxalis corniculata</i> <i>Punica granatum</i> <i>Rauvolfia serpentina</i> <i>Ricinus communis</i> <i>Vitex negundo</i>		India	Fresh rhizome / bulb / roots / leaves / roots / bark / fresh leaves and roots / whole plant / leaves / roots / leaves / roots	Paste / decoction / powder / Paste, juice, decoction / powder / decoction / decoction / decoction / infusion / powder	PO	2/day / half-cup / 2g 2/day for 2-3 weeks / 2 or 3/day / 3g / 1s 2/day for 2weeks / 2/day / 2s / half-cup / 1g, 2/day / 1-2s 1-2/day / 1-2g 2-3x/day	Traditional healers of 3 different communities	91	-	Use value (UV) and fidelity level (FL)	Between 2008 and 2012 at different seasons	UV : 0,11, FL : 16,67% UV : 0,31, FL : 47,83% UV : 0,23, FL : 44,44% UV : 0,41, FL : 45,83 UV : 0,2, FL : 25,93 UV : 0,14, FL : 20% UV : 0,34, FL : 43,48% UV : 0,24, FL : 25% UV : 0,33, FL : 39,13% UV : 0,3, FL : 32% UV : 0,31, FL : 47,37% UV : 0,17, FL : 21,43% Traditional medicine use in Bolivia	Sharma et al., 2013
<i>Dicerotheramnus rhinocerotis</i> <i>Dodonaea viscosa</i> <i>Artemisia afra</i> <i>Ruta graveolens</i>		South Africa	Leaves / leaves / - / leaves	Infusion / infusion / - / infusion	PO	- / 3/day / - / -	Women between 50 and 75 years old and men (people aged 45 to 65)	44	2 steps: 1) first basic questionnaire 2) specific questionnaires	Percentage of citations and Use value	-	UV: 0.5 Percentage of citations: 47.5% UV: 1.4 Percentage of citations: 17.4% UV: 1.8 Percentage of citations: 75% UV: 1.7 Percentage of citations: 72.5% Ethnopharmacological use as anti convulsant	Thring et al., 2006

Suite du tableau en page suivante

Species	Family	Countries	Part of specie	Traditional preparation way	Administration	Doses	Informants	Sample size	Type of survey	Quantification of use	Study period	Results	Reference
<i>Artemisia vulgaris</i> <i>Dianthus caryophyllus</i> <i>Franseria artemisioides</i>		Bolivia	Roots / flowers / roots	Decoction / infusion / infusion	PO	-	Families related to traditional farming activities (people aged 40 to 80)	56	-	Total number of citations and pertinent percentage of citations	January to June 2002	Total number of citations: 2 and pertinent percentage of citations: 3.57% Total number of citations: 4 and pertinent percentage of citations: 7.14 Total number of citations: 2 and pertinent percentage of citations: 3,57	Fernandez et al., 2003
<i>Bacopa monnieri</i> <i>Curculigo orchioides</i> <i>Cynodon dactylon</i> <i>Evolvulus alsinoides</i> <i>Plectranthus amboinicus</i> <i>Rauvolfia serpentina</i>		India	Leaves / roots / whole plant / whole plant / leaves / roots	Decoction / pulverization / infusion / juice / juice / pulverization	PO	100-150 ml 2/day / 2 s 2/day / 50 ml 2/day / 2-3 s 2/day / 1 s 2/day / 1-2 s 2/day	Local users, people who know the plants, traditional practitioners (people aged 50 to 80)		-	Frequency of use by the community (properties considered valid if confirmed by at least 10 users and 5 healers)	January 2006 to December 2007	Frequencies of use : 41% 45% 41% 44% 29% 23% Traditional medicine use in India	Poonam et al., 2009
<i>Allium cepa</i> <i>Jatropha curcas</i>		Nigeria	Bulb / leaves	Pulverization / pulverization	External on the face / PO	-	Traditional practitioners, community of elders, patients (median age of 65 years)	930	-	Performance index (Ip: difference between % plant quotation for a given disease and % disease quotation)	August 2000 to December 2001	Ip = 1. Plant cited 87 times Ip = 2. Plant cited 140 times <i>Allium cepa</i> has a medium and <i>Jatropha curcas</i> a high traditional medicine use in Nigeria	Ajibesin et al., 2008
<i>Ricinus communis</i>		India	Leaves	Infusion	PO	-	Traditional practitioner, village chiefs, women, elderly people	60	-	Number total of citations and percentage of citations	2001 to 2002	Number total of citations: 6 Percentage of citations: 10% Traditional medicine use in India	Purkayastha et al., 2005
Suite du tableau en page suivante													

Species	Family	Countries	Part of specie	Traditional preparation way	Administration	Doses	Informants	Sample size	Type of survey	Quantification of use	Study period	Results	Reference
<i>Anastatica hierochuntica</i> <i>Bacopa monnieri</i> <i>Citrullus colocynthis</i> <i>Datura stramonium</i> <i>Ferula sinaica</i> <i>Globularia arabica</i> <i>Haplophyllum vermiculare</i> <i>Lavandula pubescens</i> <i>Leontice leontopetalum</i> <i>Melilotus indicus</i> <i>Peganum harmala</i> <i>Pluchea dioscoridis</i> <i>Ruta graveolens</i> <i>Salvia multicaulis</i> <i>Solenostemma argel</i> <i>Teucrium leucocladum</i> <i>Teucrium polium</i>		Egypt	Whole plant, fruit / aerial parts / fruit / aerial parts / roots / whole plant / leaves / flowers / roots / aerial parts, flowers, seeds / leaves / aerial parts, leaves / leaves / leaves / leaves / whole plant	Decoction / infusion / - / infusion / maceration / infusion / infusion / infusion / infusion / infusion / juice / infusion / infusion / infusion / decoction	PO	-	Men aged 49 to 69	700	Interviews with semi-structured questionnaires	I/P (number of interview/ number of inhabitants) and UV	March 2006 to March 2011	I/P : 0,11 et UV : 0,27 I/P : 0,05 et UV : 0,8 I/P : 0,21 et UV : 0,14 I/P : 0,21 et UV : 0,19 I/P : 0,05 et UV : 0,6 I/P : 0,05 et UV : 0,8 I/P : 0,21 et UV : 0,24 I/P : 0,05 et UV : 0,8 I/P : 0,21 et UV : 0,09 I/P : 0,21 et UV : 0,19 I/P : 0,21 et UV : 0,09 I/P : 0,05 et UV : 0,8 I/P : 0,21 et UV : 0,09 I/P : 0,21 et UV : 0,33 I/P : 0,05 et UV : 0,2 I/P : 0,05 et UV : 0,4 I/P : 0,49 et UV : 0,1	Eissa et al., 2013
Suite du tableau en page suivante													

Species	Family	Countries	Part of specie	Traditional preparation way	Administration	Doses	Informants	Sample size	Type of survey	Quantification of use	Study period	Results	Reference
<i>Adelobotrys adscendens</i> <i>Adiantum latifolium</i> <i>Adiantum princeps</i> <i>Adiantum tetraphyllum</i> <i>Adiantum wilsonii</i> <i>Aristolochia grandiflora</i> <i>Gonzalagunia rosea</i> <i>Justicia albobracteata</i> <i>Justicia aurea</i> <i>Justicia pectoralis</i> <i>Lygodium heterodoxum</i> <i>Lygodium venustum</i> <i>Petiveria alliacea</i> <i>Piper amalago</i> <i>Piper tuerckheimii</i> <i>Pityrogramma calomelanos</i> <i>Porophyllum ruderale</i> <i>Baccharis inamoena</i> <i>Psychotria tenuifolia</i> <i>Selaginella stellata</i> <i>Stachytarpheta frantzii</i>		Belize	-	-	-	-	Traditional healers	-	-	RF (relative frequency): Number of traditional practitioners using species/total number of traditional practitioners	June 2003	RF>0.333 RF>0.333 RF>0.333 RF>0.333 RF<0.333 RF>0.333 RF<0.333 RF>0.333 RF>0.333 RF>0.333 RF>0.333 RF>0.333 RF>0.333 RF<0.333 RF<0.333 RF<0.333 RF>0.333 RF>0.333 RF<0.333 RF<0.333 Relative frequency> 0.033 significates a high traditional medicine use	Awad et al., 2009
Popoola et al., 2013	<i>Moringa oleifera</i>	Nigeria	Leaves and bark	Decoction	PO	-	60% men	745	Face-to-face interviews, semi-structured questionnaires	Fidelity level	March 2011 to January 2013	FL : 70 % Traditional medicine and other uses in Nigeria	
Suite du tableau en page suivante													

Species	Family	Countries	Part of specie	Traditional preparation way	Administration	Doses	Informants	Sample size	Type of survey	Quantification of use	Study period	Results	Reference
<i>Inula cappa</i>		Nepal	Roots	Juice	PO	-	Men and women, including 2 traditional practitioners and 3 elders	62	Structured questionnaires and discussion with villagers	Frequency of citations	August to December 2000	Frequency of citations : 9.7 % Traditional medicine use in Nepal	Shrestha et al., 2003
<i>Calotropis procera</i> <i>Combretum micranthum</i>		Burkina Faso	Roots / Leaves, branches	Pulverization, maceration, decoction / Maceration	-	-	Traditional healers (aged 35 to 76)	41	Semi-structured interviews	Number of citations	May to September 2007 and 2008	Number of citations : 15 for both plants Traditional medicine use in Burkina Faso	Nadembega et al., 2011
<i>Parkinsonia aculeata</i>		Brazil	Bark, roots, flowers, sedes, raffia	-	-	-	-	-	-	RI (relative importance), NCS (number of body system treated), NP (number of pharmacological properties)		RI : 1.2 RI > 1: widely used plant and she has many other pharmacological characteristics Traditional medicine use in Brazil	De Albuquerque et al., 2007
<i>Asparagus racemosus</i> <i>Citrus maxima</i>		India	Tuberous roots, whole plant / Leaves, fruit	Decoction/ extraction	-	2 full s 2/day during 1 month / 10ml 2/day during 1 month	Men and women: village chiefs, traditional practitioners, religious and farmers (aged 45 to 70)	84	Semi-structured questionnaires	RFC (relative frequency of citation), RI (relative importance), CI (cultural index)	January 2009 to June 2011	<i>Asparagus racemosus</i> RFC: 0.36 / RI: 0.34/ CI: 0.12 <i>Citrus maxima</i> RFC: 0.14 / RI: 0.32 RI<0.5: low used plant in India	Sharma et al., 2012
<i>Mikania glomerata</i>		Brazil	-	-	-	-	-	-	-	RI (relative importance)	-	RI: 0.84 Moderated traditional medicine use in Brazil	Medeiros et al., 2013

Suite du tableau en page suivante

Species	Family	Countries	Part of specie	Traditional preparation way	Administration	Doses	Informants	Sample size	Type of survey	Quantification of use	Study period	Results	Reference
<i>Adiantum latifolium</i> <i>Adiantum princeps</i> <i>Adiantum tetraphyllum</i> <i>Adiantum wilsonii</i> <i>Aristolochia grandiflora</i> <i>Justicia aurea</i> <i>Lygodium heterodoxum</i> <i>Lygodium venustum</i> <i>Selaginella stellata</i>		Belize	Leaves (for all plants)	Maceration / maceration / maceration / maceration and decoction / maceration / maceration / maceration and decoction	PO and topic (for all plants)	-	Traditional healers (aged 53 to 79)	6		FIC (Consensus factor) and percentage of traditional healers who used the specie	June 2003	FIC: 0.429 Percentage of traditional healers use for the specie P: 100 % P: 83,33 % P: 83,33 % P: 83,33 % P: 66,67 % P: 100 % P: 83,33 % P: 83,33 % P: 66,67 % Specific traditional medicine use for epilepsy in Belize	Herbario nacional, 2005
<i>Allium cepa</i> <i>Allium sativum</i> <i>Cinnamomum camphora</i> <i>Ferula assa-foetida</i>		India	Bulb / bulb / leaves / oleoresin	Paste / paste / paste / paste	Inhalation / inhalation / inhalation / inhalation	-	Informants in 2 different areas	110	Semi-structured questionnaires	Percentage of citations for the disease (%Cm) and Index of specialization (ISU)	-	%Cm: 71% and ISU: 2,27 = High index of specialization %Cm: 100% and ISU: 1,98 = High index of specialization %Cm: 52% and ISU: 1,04 = Moderate index of specialization %Cm: 100% et ISU: 0,76 = Low index of specialization	Ningthoujam et al., 2013
<i>Nicotiana glauca</i> <i>Pteronia camphorata</i> <i>Limeum africanum</i>		South Africa	Leaves / leaves / -	Crude / dry powder / decoction	Topic / PO / PO	-	Elders who know the plants	24		Cultural importance index (CII), Relative Frequency of Citation (RFC), Species Popularity Index (SPI)	-	CII: 0.83; RFC: 0.61; SPI: 0.73 CII: 0.57; RFC 0.30; SPI: 0,38 CII: 0,22; RFC: 0,09; SPI: 0,19 Traditional medicine use in South Africa	MacKinney et al., 2015
Suite du tableau en page suivante													

Species	Family	Countries	Part of specie	Traditional preparation way	Administration	Doses	Informants	Sample size	Type of survey	Quantification of use	Study period	Results	Reference
<i>Ajuga integrifolia</i>		Ethiopia	Leaves	Pulverization and mix with nut oil	PO	-	Traditional practitioners (men and women) and community members	195	Field observations, semi-structured interviews	Fidelity level (FL)		High fidelity level Traditional medicine use in Ethiopia	Woldeamanuel et al., 2014

CI: cultural index, CII: cultural importance index, FIC: consensus factor, FL: fidelity level, Ip: performance index, I/P: number of interview/ number of inhabitants, ISU: index of specialization, NCS: number of body system treated, NP: number of pharmacological properties, %Cm: percentage of citations for the disease, PO: *per os*, s: spoon, RF: relative frequency, RFC: relative frequency of citation, RI: relative importance, SPI: species popularity index, UV: use value

Annexe 3. **Espèces végétales les plus mentionnées dans les modèles *in vitro* ou *in vivo***

Species	Family	Countries	Part of specie	Preparation way	Type of models	Name of models	Extracts	Administration	Doses	Gold standard	Observed criteria	Toxicity	
<i>Gastrodia elata</i>		China	Roots	Infusion	<i>In vivo</i> & <i>vitro</i>	PTZ & GABA transaminase assay	Methanolic	PO	-	VPA	Intensity and duration of seizures, convulsions latency, amount of GABA/inhibition of GABA transaminase/inhibition of lipid peroxidation	-	
<i>Arctopus echinatus</i> , <i>Cotyledon orbiculata</i> , <i>Artemisia afra</i> , <i>Dioscorea dregeana</i> , <i>Acacia sieberiana</i>		South Africa, Zimbabwe	Roots/ Leaves/ Leaves/ Leaves/ Bark	Decoction, juice	<i>In vitro</i>	3H-Ro binding test	Ethanollic	-	-	Diazepam	Link to the GABA-A receptor	-	
<i>Vitex negundo</i>		India	Leaves	Maceration	<i>In vivo</i>	MES, PTZ	Ethanollic	PO	250, 500 et 1000 mg/kg	Diphenhydantoin, VPA	Duration extension phase	-	
<i>Acorus calamus</i>		India	-	-	<i>In vivo</i>	MES, PTZ	Methanolic, ethanollic, oil	PO	100 et 200 mg/kg	-	Intensity and duration of seizures	Mutagen Carcinogen (hepatocarcinogen)	
<i>Kalanchoe crenata</i>		Cameroon	Leaves	Maceration	<i>In vivo</i>	PTZ, Strychnine, thiosemicarbazide	Methanolic	PO	150, 300, 600 mg/kg	CBZ, VPA	Duration and latency of seizures	-	

Species	Family	Countries	Part of specie	Preparation way	Type of models	Name of models	Extracts	Administration	Doses	Gold standard	Observed criteria	Toxicity	Results	Reference
<i>Tetrapleura tetraptera</i>		South Africa	Fruit	-	<i>In vivo</i>	PTZ, picrotoxine, bicuculline	Aqueous	IP	50, 100, 200, 400, 800 mg/kg	Phenobarbitone, Diazepam	Percentage of protection against seizures and latency of convulsions	-	Dose-dependent effect on protection against seizures and latency of convulsions	Ojewole et al., 2005
<i>Delphinium denudatum</i>		Pakistan	Roots	-	<i>In vivo</i>	MES, PTZ, bicuculline, picrotoxine, strychnine	Aqueous	IP	100, 400, 600 mg/kg	Phenytoin, VPA	Percentage of protection against seizures, latency of convulsions and mortality	-	Dose dependent effect on all models except for strychnine	Raza et al., 2001
<i>Leonotis leonurus</i>		South Africa	Leaves	Smoking	<i>In vivo</i>	PTZ, picrotoxine, bicuculline, NMDA	Aqueous	IP	100, 200, 400 mg/kg	Diazepam, Phenobarbitone	Percentage of protection against seizures and latency of convulsions	-	Dose dependent effect on all models except for bicuculline	Bienvenu et al., 2002
<i>Benkara malabarica</i>		India	Roots	-	<i>In vivo & In vitro</i>	Strychnine, isoniazid, NMDA	Methanolic	PO	25 et 50 mg/kg	Phenytoin, diazepam	Percentage of protection against seizures and GABA transaminase inhibition	LD 50 > 500 mg/kg	Dose dependent effect on NMDA and isoniazid	Mishra et al., 2010
<i>Carissa spinarum</i>		Nigeria	Bark of roots	-	<i>In vivo & In vitro</i>	PTZ, MES, naloxone and flumazenil	Ethanollic	IP	5, 10, 20 mg/kg	Diazepam, phenytoin	Percentage of protection against seizures and competitive studies with naloxone and flumazenil	LD 50 IP: 282.8 mg/kg and LD 50 PO > 5 g/kg	Protective effect and competitive interaction	Ya'u et al., 2008
<i>Delphinium nordhagenii</i>		Pakistan	Aerial parts	-	<i>In vivo</i>	PTZ, picrotoxine, MES	Acetonic	IP	60, 65, 70, 100 mg/kg	Diazepam, phenytoin	Percentage of protection against seizures and latency of convulsions	-	Effect on protection against seizures and latency of convulsions	Raza et al., 2010
<i>Harpagophytum zeyheri</i>		South Africa	Roots	-	<i>In vivo</i>	PTZ, picrotoxine, bicuculline	Aqueous	IP	de 50 à 800 mg/kg	Phenobarbitone, diazepam	Percentage of protection against seizures, latency and duration of convulsions	-	Effect on protection against seizures, latency and duration of convulsions	Mahomed et al., 2006

Species	Family	Countries	Part of specie	Preparation way	Type of models	Name of models	Extracts	Administration	Doses	Gold standard	Observed criteria	Toxicity	Results	Reference
<i>Erythrina verna</i> , <i>Erythrina velutina</i>		Brazil	Bark of trunk	-	<i>In vivo</i>	PTZ, strychnine	-	IP, PO	200, 400 mg/kg	-	Percentage of protection against seizures, latency of convulsions and mortality	-	No effect on protection against seizures / Effect on latency and mortality	Vasconcelos et al., 2007
<i>Justicia extensa</i>		Nigeria	Leaves	-	<i>In vivo</i>	Strychnine, picrotoxine	Methanolic	PO	50, 100, 200 mg/kg	Diazepam, phenobarbitone	Percentage of protection against seizures, latency and duration of convulsions	No toxicity at doses used in the study	No effect on protection against seizures / Effect on latency and duration	Sowemimo et al., 2011
<i>Valeriana officinalis</i>		Iran	Roots	-	<i>In vivo</i>	MTLE	Aqueous and ether petroleum	IP	50 à 800 mg/kg	-	Latency and duration of seizures, post-seizures discharges	-	Aqueous extract: anti-convulsant effect (effect on latency, duration and post-discharges seizures). Mechanism by adenosine A1 receptor – for the partial seizures. Ether extract: pro-convulsant	Rezvani et al., 2010
<i>Marsilea quadrifolia</i>		India	Whole plant	Maceration	<i>In vivo</i>	PTZ	Aqueous and ethanolic	PO	100, 200, 400 mg/kg	Diazepam	Electroencephalogram profile, latency, duration and intensity of seizures	Safety dose: 1000 mg/kg	Dose-dependent effect on severity score, latency, duration of seizures and epileptiform activity. Ethanolic extract more active than aqueous extract	Sahu et al., 2012
<i>Rhus chirindensis</i>		South Africa	Barks and stem	Decoction and infusion	<i>In vivo</i>	PTZ, bicuculline, picrotoxine	Aqueous	IP	50, 100, 200, 400, 800 mg/kg	Diazepam, phenobarbitone	Percentage of protection against seizures and latency of convulsions	LD 50: 1574 mg/kg	Dose dependent effect on protection and latency. Sedative and hypnotic effect	Ojewole et al., 2008
<i>Piper guineense</i>		Nigeria	-	Powder	<i>In vivo</i>	PTZ, MES	Aqueous and ethanolic	IP	-	Phenobarbitone	Percentage of protection against seizures	Rotarod test (neurotoxicity): no difference with controls	Protective effect on MES	Abila et al., 1993

Suite du tableau en page suivante

Species	Family	Countries	Part of specie	Preparation way	Type of models	Name of models	Extracts	Administration	Doses	Gold standard	Observed criteria	Toxicity	Results	Reference
<i>Magnolia grandiflora</i>		Mexico	Seeds	-	<i>In vivo</i>	MES	Ethyl ether, hydroalcoholic	PO	10 à 1000 mg/kg	-	Percentage of protection against seizures, duration and latency of convulsions	Acute toxicity: no neuro-deficiency	Effect on protection, latency and duration on recuperation of orthostatism and extension reflexes	Bastidas Ramirez et al., 1998
<i>Cyperus articulatus</i>		Cameroon	Rhizomes	Decoction	<i>In vivo</i>	PTZ, INH, pilocarpine, STN, isoniazid, bicuculline	Methanolic	IP	50 à 2000 mg/kg	Clonazepam, diazepam, carbamazepine	Protection against seizures	At doses of 1000 and 2000 mg/kg: ataxia 1h after administration	Dose dependent effect on PTZ and INH	Bum et al., 2001
<i>Securida longepedunculata</i>		Nigeria	Roots	-	<i>In vivo</i>	STN, picrotoxine	Aqueous	PO	100, 200, 400 mg/kg	Phenobarbitone	Latency of seizures and mortality	LD 50 PO: 1,74 g/kg et LD 50 IP: 19,95 mg/kg	Dose dependent effect more important than phenobarbitone on the latency of seizures for the higher dose. Effect on mortality	Adeyemi et al., 2010
<i>Sarcocephalus latifolius</i>		Cameroon	Bark, leaves, roots, fruit, stem	Decoction	<i>In vivo</i>	PTZ, MES, STN	Aqueous	IP	16, 40, 80, 160 mg/kg	Diazepam, clonazepam	Percentage of protection against seizures	-	Dose dependent protection	Ngo Bum et al., 2009
<i>Suite du tableau en page suivante</i>														

Species	Family	Countries	Part of specie	Preparation way	Type of models	Name of models	Extracts	Administration	Doses	Gold standard	Observed criteria	Toxicity	Results	Reference
<i>Albizia lebbbeck</i> <i>Butea monosperma</i> <i>Hibiscus mutabilis</i>		India	Leaves and bark/Flowers and roots/Flowers	Decoction/maceration/decoction	<i>In vivo & in vitro</i>	MES, electrical kindling, PTZ, lithium, pilocarpine, STN	Ethanollic / ether petroleum/ethanollic	IP	20 à 200 mg/kg	Diazepam	Estimated GABA and serotonin rates, percentage of protection against seizures, duration and latency of convulsions	LD 50: 150 mg/kg / LD 50: 500 mg/kg / LD 50 > 1000 mg/kg	Effect on percentage of protection against seizures, duration and latency of convulsions on all models except for strychnine. Rate increase of serotonin and GABA	Kasture et al., 2000
<i>Gastrodia elata</i> <i>Uncaria Rhynchosphylla</i>		China	-	-	<i>In vivo & in vitro</i>	Kainic acid	Alcoholic	PO	250, 500, 1000 mg/kg	Carbamazepine	Estimated peroxidized lipid level, percentage of protection against seizures, convulsions latency, EEG, EMG	-	Increase of peroxidized lipids (contribute to oxidative damage). Effect on protection against seizures and latency of seizures	Hsieh et al., 1999
<i>Mondia whitei</i>		Nigeria	Leaves, roots	-	<i>In vivo</i>	Pilocarpine	Methanollic	-	25, 50, 100 mg/kg	Diazepam	Percentage of protection against seizures, mortality, duration and latency of convulsions	-	No protection against seizures. Effect on latency, duration of seizures and mortality	Fred-Jaiyesimi et al., 2013
<i>Suite du tableau en page suivante</i>														

Species	Family	Countries	Part of specie	Preparation way	Type of models	Name of models	Extracts	Administration	Doses	Gold standard	Observed criteria	Toxicity	Results	Reference
<i>Lobelia nicotianaefolia</i>		India	Flowers, leaves, roots	-	<i>In vivo & in vitro</i>	PTZ, STN, GABA rate	-	IP	5, 10, 20, 30 mg/kg	Diazepam	Percentage of protection against seizures, duration and latency of convulsions	LD 50: 40 mg/kg	Effect on latency and duration of seizures higher with PTZ model. GABA rates decreased at 30 mg/kg and increased at other doses	Tamboli et al., 2012
<i>Viscum capense</i>		South Africa	Stems	-	<i>In vivo</i>	PTZ, BIC	Methanolic	IP	50, 100	Phenobarbitone, diazepam	Percentage of protection against seizures and latency of convulsions	-	Effect on latency and protection against seizures	Amabeoku et al., 1998
<i>Stylosanthes erecta</i> <i>Trichilia emetica</i>		Mali	Leaves, aerial parts/Roots, bark, leaves	-	<i>In vitro</i>	GABA A binding study	Ethanollic / dichloro methane	IP	0,1, 10 mg/kg	-	Percentage of binding of flumazenil to GABA A receptor	-	Dose dependent binding to receptor GABA A	Bah et al., 2007
<i>Viola betonicifolia</i>		Pakistan	Whole plant	-	<i>In vivo</i>	PTZ	Hexane	IP	300, 400, 500 mg/kg	Diazepam	Percentage of protection against seizures and latency of convulsions	-	Dose dependent protection against seizures and latency on PTZ model.	Muhammad et al., 2013
<i>Leonotis leonurus</i>		South Africa	-	-	<i>In vivo</i>	PTZ	Aqueous	IP	200, 400 mg/kg	Diazepam, phenobarbitone	Percentage of protection against seizures and latency of convulsions	-	Effect on latency and protection against seizures	Fennel et al., 2004
<i>Waltheria indica</i>		Guinea	Roots, stem	-	<i>In vivo</i>	PTZ, STN	Aqueous	IP	100, 200 mg/kg	Chlorpromazine	Percentage of protection against seizures and duration of convulsions	-	Effect on duration and protection against seizures	Zongo et al., 2013

Suite du tableau en page suivante

Article	Species	Countries	Part of specie	Preparation way	Type of models	Name of models	Extracts	Administration	Doses	Gold standard	Observed criteria	Toxicity	Results	Reference
<i>Bacopa monnieri</i> <i>Cyperus rotundus</i> <i>Saussurea costus</i>		India	Whole plant / bulbous roots / roots	Juice/decoction/decoction	<i>In vivo</i>	PTZ	-	PO	0,5 ml/rat during 3 months	Diazepam	EEG profile and percentage of protection against seizures	-	Protection against seizures equally effective as diazepam. Restored EEG profile	Shanmugasundaram et al., 1991
<i>Calotropis gigantea</i>		India	Roots, flowers, leaves, bark of the stem	Infusion	<i>In vivo</i>	MES, PTZ	Aqueous, petroleum ether, methanolic	PO	180, 200 mg/kg	Phenytoin	Percentage of protection against seizures	-	Effect on protection against seizures	Karkiet al., 2010
<i>Calotropis gigantea</i>		India	Roots	Infusion	<i>In vivo</i>	PTZ	Alcoholic	PO	250, 500 mg/kg	Diazepam	Seizure latency, frequency of seizures and extension of posterior limbs	-	Effect on seizure latency, frequency of seizures and reduction of extension of posterior limbs	Argal et al., 2006
<i>Petiveria alliacea</i>		Brazil	Roots	-	<i>In vivo</i>	PTZ	Hydro-alcoholic	PO, IP	100 et 200 mg/kg	Diazepam	Percentage of protection against seizures, latency of convulsions and mortality	-	Protective effect against seizures, effect on seizure latency and mortality more important by IP than PO	Gomes et al., 2008
<i>Mentha aquatica</i>		South Africa	Aerial parts	-	<i>In vitro</i>	GABA binding	Ethanollic and essential oil	-	-	-	Percentage of binding to GABA A receptor	-	Low binding to receptor GABA A	Jäger et al., 2007
<i>Bridelia micrantha</i> <i>Croton macrostachyus</i>		Cameroun	Bark / bark	Decoction / decoction	<i>In vivo</i>	PTZ, MES, STN, picrotoxine, isoniazid	Aqueous	PO	30 à 305 mg/kg et 15 à 135 mg/kg	Clonazepam, diazepam	Percentage of protection against seizures and latency of convulsions	-	Protective effect against seizures on picrotoxine, PTZ, MES and strychnine models and effect on latency of seizures on isoniazid model. Synergic effect with diazepam and clonazepam	Ngo Bum et al., 2012
Suite du tableau en page suivante														

Species	Family	Countries	Part of specie	Preparation way	Type of models	Name of models	Extracts	Administration	Doses	Gold standard	Observed criteria	Toxicity	Results	Reference
<i>Pericopsis laxiflora</i>		Nigeria	Roots	Decoction	<i>In vivo</i>	Picrotoxine, MES	-	IP	50, 100, 150, 200, 250 et 300 mg/kg	-	Percentage of protection against seizures, duration and latency of convulsions	-	Dose dependent effect on latency, duration and protection against seizures	Haruna et al., 2000
<i>Desmodium adscendens</i>		Gabon	Leaves	Decoction	<i>In vivo</i>	PTZ, MES, kainic acid	Methanolic	IP	5, 50, 100, 300, 1000 mg/kg	-	Percentage of protection against seizures, latency of convulsions and mortality	Acute toxicity at 1000 mg/kg : abdominal contractions, decreased motor activity and exploratory behavior	Effect on latency, protection and mortality for tonic (not clonic) seizures on PTZ and kainic acid models but not on MES model.	N'gouemo et al., 1996
<i>Croton penduliflorus</i>		Nigeria	Seeds	-	<i>In vivo</i>	PTZ, STN	Oil	IP	6 mg/kg	-	Percentage of protection against seizures and latency of convulsions	-	Absence of protective effect on both models. Effect on latency of seizures on STN model	Asuzu et al., 1989
<i>Suite du tableau en page suivante</i>														

Species	Family	Countries	Part of specie	Preparation way	Type of models	Name of models	Extract	Administration	Doses	Gold standard	Observed criteria	Toxicity	Results	Reference
<i>Terminalia chebula</i> <i>Pimpinella anisum</i> <i>Anacyclus pyrethrum</i> <i>Laurus nobilis</i> <i>Origanum majorana</i> <i>Nigella sativa</i> <i>Piper longum</i> <i>Ferula gummosa</i> <i>Ferula assa-foetida</i> <i>Brassica nigra</i> <i>Caesalpinia bonduc</i> <i>Lavandula stoechas</i> <i>Ruta graveolens</i>		Iran	Fruit / seeds / roots / seeds / aerial parts /seeds / fruit / resin /resin / fruit / fruit / aerial parts / aerial parts	-	<i>In vivo</i> & <i>in vitro</i>	In vivo: PTZ, MES, picrotoxine, pilocarpine, STN, 4-amino pyridine	Ethanol / Methanolic, essential oil / Ethanol / Essential oil / Petroleum ether, methanolic, aqueous / Aqueous, oil / Aqueous / Essential oil, acetonic / Ethanol / Petroleum ether / Aqueous, methanolic / Hydroalcoholic	PO, IP	200 and 500 mg/kg / 200 mg/kg / 200, 400, 600 mg/kg / - / 250 and 500 mg/kg / 40 et 80 mg/kg / 2,5, 5, 10, 20, 250 and 500 mg/kg / 300, 500, 750 mg/kg / - / 600 et 800 mg/kg / 600 mg/kg / 100, 300, 500, 800, 1000 mg/kg	VPA, diazepam, phenytoin, MES, phenobarbital	Percentage of protection against seizures, duration, amplitude, latency, intensity of convulsions, mortality, convulsions threshold	-	<i>Terminalia chebula</i> has an effect on mortality, duration and latency. <i>Pimpinella anisum</i> is protective against tonic extension, mortality, increase the threshold and latency of convulsions and decrease amplitude of the discharges <i>Anacyclus pyrethrum</i> has a dose dependent protective effect, increase the latency and threshold and decrease the duration of extensions. <i>Laurus nobilis</i> is protective against tonic convulsions <i>Origanum majorana</i> has an effect on duration and latency <i>Nigella sativa</i> has a protective effect and an effect on duration, latency on PTZ and Picrotoxine models. On MES models, there is no effect on latency and duration <i>Piper longum</i> has a protective effect, decrease the mortality and increase the latency on PTZ and pilocarpine models. Not on STN and 4-aminopyridine models. <i>Ferula gummosa</i> has a protective dose-dependent effect <i>Ferula assa-foetida</i> and <i>Brassica nigra</i> decreases the intensity and duration <i>Caesalpinia bonduc</i> has a protective effect on seizures <i>Lavandula stoechas</i> increases the latency, decrease the mortality and severity of seizures <i>Ruta graveolens</i> increases latency of tonic and myoclonic seizures	Abdollahi et al., 2013
Suite du tableau en page suivante														

Species	Family	Countries	Part of specie	Preparation way	Type of models	Name of models	Extracts	Administration	Doses	Gold standard	Observed criteria	Toxicity	Results	Reference
<i>Eryngium foetidum</i>		Caribbean	Leaves, aerial parts	Infusion	<i>In vivo</i>	Picrotoxine	Aqueous	IP	-	Phenobarbitone	% protection against seizures	-	AE activity	Paul et al., 2011
<i>Acorus calamus</i> <i>Allium sativum</i> <i>Asparagus racemosus</i> <i>Bacopa monnieri</i> <i>Boerhavia diffusa</i> <i>Calotropis gigantea</i> <i>Datura stramonium</i> <i>Oxalis corniculata</i> <i>Punica granatum</i> <i>Rauvolfia serpentina</i> <i>Ricinus communis</i> <i>Vitex negundo</i>		India	Roots / bulb / roots / leaves / roots / leaves / - / roots / bark / - / roots / seeds, leaves	Paste / decoction / powder / Paste, juice, decoction / powder / decoction / decoction / decoction / infusion / powder	<i>In vivo</i>	PTZ, STN, MES / PTZ / MES, PTZ / PTZ, MES, pilocarpine, STN / PTZ / MES, PTZ / Pilocarpine, lithium / MES, PTZ, STN / camphor, PTZ / PTZ, MES / PTZ, MES, STN	Ethanollic, methanolic / alcoholic / Methanolic, aqueous / Ethanollic, aqueous / methanolic / Methanolic / - / Methanolic / Hydro alcoholic / Aqueous / Ethanollic / Methanolic, ethanolic, petroleum ether	IP, PO	100, 200 mg/kg / - / 200 mg/kg / 50, 55, 300 mg/kg / 1000, 1500, 2000 mg/kg / 180, 250, 500 mg/kg / - / 200, 400 mg/kg / 100, 200, 400, 600 mg/kg / - / 60 mg/kg / 100, 250, 500, 1000 mg/kg	-	% protection against seizures	-	AE activity	Sharma et al., 2013
Suite du tableau en page suivante														

Species	Family	Countries	Part of specie	Preparation way	Type of models	Name of models	Extracts	Administration	Doses	Gold standard	Observed criteria	Toxicity	Results	Reference
<i>Adelobotrys adscendens</i> <i>Adiantum latifolium</i> <i>Adiantum princeps</i> <i>Adiantum tetraphyllum</i> <i>Adiantum wilsonii</i> <i>Gonzalagunia rosea</i> <i>Justicia aurea</i> <i>Justicia pectoralis</i> <i>Lygodium heterodoxum</i> <i>Lygodium venustum</i> <i>Petiveria alliacea</i> <i>Piper amalago</i> <i>Piper tuerckheimii</i> <i>Psychotria tenuifolia</i> <i>Selaginella stellata</i>		Belize	-	-	<i>In vitro</i>	GABA transaminase assay and GABA A receptor binding	Ethanollic	-	-	Vigabatrin	% inhibition GABA transaminase + % receptor binding GABA A	-	<i>Adelobotrys adscendens</i> : % inhibition GABA T: 10% and % receptor binding GABA A: 40% <i>Adiantum latifolium</i> , <i>Adiantum princeps</i> , <i>Adiantum tetraphyllum</i> , <i>Adiantum wilsonii</i> : Low GABA T inhibition and receptor binding GABA A <i>Gonzalagunia rosea</i> : % inhibition and binding higher than other Rubiaceae <i>Justicia aurea</i> , <i>Justicia pectoralis</i> , <i>Lygodium heterodoxum</i> , <i>Lygodium venustum</i> , <i>Petiveria alliacea</i> : No effect <i>Piper amalago</i> , <i>Piper tuerckheimii</i> : GABA T inhibition relationship / relative frequency of seizures is significant (but not GABA A binding) <i>Psychotria tenuifolia</i> , <i>Selaginella stellata</i> : No effect	Awad et al., 2009
<i>Syzygium aromaticum</i>		Iran	-	-	<i>In vivo</i>	PTZ, MES	Essential oil	IP	0,025, 0,05, 0.0625 0,075 and 0,1 ml/kg	Ethosuximide, phenytoin	Threshold of seizures, % protection against seizures and mortality	LD 50: 0,64 ml/kg	Increase of the threshold of seizures on both models and protection against seizures and mortality on MES model	Pourgholami et al., 1999
<i>Suite du tableau en page suivante</i>														

Species	Family	Countries	Part of specie	Preparation way	Type of models	Name of models	Extracts	Administration	Doses	Gold standard	Observed criteria	Toxicity	Results	Reference
<i>Baccharis serraefolia</i>		Mexico	Leaves	-	<i>In vivo</i>	PTZ, STN	Methanolic	IP	10, 50, 100, 200, 250mg/kg	-	Percentage of protection against seizures, latency of convulsions and mortality	-	Protective effect against seizures, effect on latency and mortality	Tortoriello et al., 1996
<i>Millettia thonningii</i> <i>Ocimum tenuiflorum</i> <i>Securidaca longepedunculata</i>		Cameroun	Seeds / bark of roots / roots	Decoction, infusion / Decoction / -	<i>In vivo</i>	MES, NMDA, PTZ, INH, picrotoxine, STN	Methanolic / ethanolic / aqueous	IP et PO	100, 200, 500, 1000 mg/kg	Diazepam, clonazepam	Percentage of protection against seizures and latency of convulsions	-	<i>Millettia thonningii</i> : Protective effect on MES (increase the duration of inactivation of , PTZ (effect on clonic generalized seizures which involves GABAergic system), NMDA (effect on generalized tonicoclonic and partial seizures) <i>Ocimum tenuiflorum</i> : Protective effect on MES, picrotoxine (complex interaction with NMDA receptor), PTZ, STN (glycine receptors involved) <i>Securidaca longepedunculata</i> : Protective effect on PTZ, MES, INH, Picrotoxine, STN	Okomolo et al., 2011
Suite du tableau en page suivante														

Species	Family	Countries	Part of specie	Preparation way	Type of models	Name of models	Extracts	Administration	Doses	Gold standard	Observed criteria	Toxicity	Results	Reference
<i>Zapoteca portoricensis</i> <i>Cleome rutidosperma</i> <i>Cynodon dactylon</i> <i>Holarrhena floribunda</i> <i>Newbouldia laevis</i> <i>Tetrapleura tetraptera</i>		Nigeria	Roots / roots / leaves / leaves / fruit	-	<i>In vivo</i>	MES, PTZ	Aqueous	IP	-	-	Latency and duration of convulsions	Acute toxicity with signs of CNS depression: ataxia, incoordination, shortness of breath, psychomotor retardation	Effect on latency and duration of convulsions for all plants. <i>Zapoteca portoricensis</i> Therapeutic index (Ti) = 2.1 LD 50 : 587,14 mg/kg <i>Cleome rutidosperma</i> Ti = 1.7 - LD 50 : 102 mg/kg <i>Cynodon dactylon</i> Ti = 1.6 - LD 50 : 708 mg/kg <i>Holarrhena floribunda</i> Ti = 2.9 - LD 50 : 200 mg/kg <i>Newbouldia laevis</i> Ti = 3.3 - LD 50 : 550 mg/kg <i>Tetrapleura tetraptera</i> Ti = 4.0 - LD 50 : 165 mg/kg	Akah et al., 1997
<i>Cyperus articulatus</i>		Cameroon	Rhizome	Decoction	<i>In vitro</i>	NMDA and glycine receptor binding study	Aqueous	-	-	-	Frequency, amplitude of spontaneous discharges and binding to glycine and NMDA receptors	-	Dose dependent response: nonspecific binding to glycine receptors and NMDA. Frequency and amplitude reduction of spontaneous epileptiform discharges, inhibition of number of after discharges and depolarization induced by NMDA	Bum et al., 1996
Suite du tableau en page suivante														

Species	Family	Countries	Part of specie	Preparation way	Type of models	Name of models	Extracts	Administration	Doses	Gold standard	Observed criteria	Toxicity	Results	Reference
	<i>Rubus brasiliensis</i>	Brazil	Leaves	-	<i>In vivo</i>	PTZ	Hexane fraction	PO	50, 100, 150, 300 mg/kg	Diazepam	Percentage of protection against seizures and flumazenil competition test	-	Prevention of convulsions and induction of muscle relaxation. Binding totally reversible by adding flumazenil	Nogueira et al., 2000
	<i>Euphorbia tirucalli</i> <i>Jatropha curcas</i>	Somalia	Aerial parts / roots	-	<i>In vivo</i>	PTZ / PTZ et STN	Ethanollic	IP	250 mg/kg	-	Percentage of protection against seizures	Maximum tolerated dose in mice: 500 mg/kg	Protective effect	Samuelsson et al., 1992
	<i>Cymbopogon citratus</i>	Brazil	Leaves	Infusion	<i>In vivo</i>	PTZ, MES	Essential oil	PO	0.5 et 1 g/kg	Chlordiazepoxide, VPA	Percentage of protection against seizures and latency of seizures	Acute toxicity: no severe toxicity below 1 g/kg then CNS depressant effect	Dose dependent protection against seizures on MES model and increase of latency clonic convulsions. Action on the effectiveness of generalized tonic-clonic seizures by blocking the spread of the seizure but no absence and myoclonic seizures	Blanco et al., 2009
	<i>Gardenia resinifera</i>	India	Resin	Oil	<i>In vivo</i>	PTZ, MES	Essential oil	IP	30, 100, 300 mg/kg	Phenobarbitone	Percentage of protection against seizures, duration, latency of seizures, recovery time and mortality	Acute toxicity: LD 50 > 5 ml/kg	Dose-dependent and significant increase of the latency of seizures and percentage of seizures on PTZ model. Increase of the latency and decrease of recovery time on MES model. Protection against mortality. Effect increasing convulsive threshold and by blocking the propagation of seizures by GABAergic system.	Shareef et al., 2013

Suite du tableau en page suivante

Species	Family	Countries	Part of specie	Preparation way	Type of models	Name of models	Extracts	Administration	Doses	Gold standard	Observed criteria	Toxicity	Results	Reference
Lin et al., 2011	<i>Uncaria rhynchophylla</i>	Taiwan	-	-	<i>In vitro</i> & <i>in vivo</i>	Kainic acid : epileptiform discharges and protein study	Alcoholic	PO	1 g /kg	-	EEG and EMG detection	-	Decrease of the amplitude of action potential from pyramidal neuron, decrease neuronal death, modifies the expression of glial cells in particular by a mechanism involving glial proliferation	
Gaspi et al., 2006	<i>Qualea grandiflora</i>	Brazil	Leaves	-	<i>In vivo</i>	PTZ	Hydro alcoholic	IP	100, 300, 500 mg/kg	Phenobarbitone	Percentage of protection against seizures, latency, intensity of seizures and mortality	LD 50: 1,321 mg/kg	Protective effect against clonic seizures, mortality and increase of the seizures latency	
<i>Suite du tableau en page suivante</i>														

Species	Family	Countries	Part of species	Preparation way	Type of models	Name of models	Extract	Administration	Doses	Gold standard	Observed criteria	Toxicity	Results	Reference
<i>Alchornea cordifolia</i> <i>Balanites aegyptiaca</i> <i>Burkea africana</i> <i>Bridelia ferruginea</i> <i>Ozoroa insignis</i> <i>Pseudocedrela kotschyi</i> <i>Terminalia macroptera</i> <i>Pteleopsis suberosa</i> <i>Guiera senegalensis</i> <i>Psorospermum senegalense</i> <i>Flueggea virosa</i>		Mali	Leaves / bark / leaves / bark / leaves / roots / roots / leaves / - / roots / leaves	-	<i>In vitro</i> & <i>in vivo</i>	Recording of electrical potentials between cortical part and callosum and benzodiazepine receptor-specific binding test (9 first plants) AND PTZ for 2 last	Ethanol ic	PO (PTZ)	200, 800, 1600 mg/kg (PTZ)	-	Electrical potentials and binding to benzodiazepine receptor	-	<i>Alchornea cordifolia</i> : binding to benzodiazepine receptor <i>Balanites aegyptiaca</i> : Dose dependent inhibition of spontaneous epileptiform discharges but no benzodiazepine receptor binding <i>Burkea africana</i> : binding to benzodiazepine receptor <i>Bridelia ferruginea</i> : Dose dependent inhibition of spontaneous epileptiform discharges with benzodiazepine receptor binding <i>Ozoroa insignis</i> : binding to benzodiazepine receptor <i>Pseudocedrela kotschyi</i> : binding to benzodiazepine receptor <i>Terminalia macroptera</i> : Dose dependent inhibition of spontaneous epileptiform discharges with benzodiazepine receptor binding <i>Pteleopsis suberosa</i> : idem than <i>Terminalia macroptera</i> <i>Guiera senegalensis</i> : idem than <i>Terminalia macroptera</i> <i>Psorospermum senegalense</i> : The greatest <i>in vitro</i> activity (dose dependent inhibition of spontaneous epileptiform discharges with benzodiazepine receptor binding) – No activity on seizures induced by PTZ <i>Flueggea virosa</i> : idem than <i>Psorospermum senegalense</i>	Pedersen et al., 2009
Suite du tableau en page suivante														

Species	Family	Countries	Part of specie	Preparation way	Type of models	Name of models	Extract	Administration	Doses	Gold standard	Observed criteria	Toxicity	Results	Reference
<i>Rhoicissus tridentata</i> <i>Rhus rehmananniana</i> <i>Hoslundia opposita</i> <i>Clausena anisata</i> <i>Leonotis leonurus</i> <i>Leonotis leonurus</i>		South Africa	Leaves / leaves / roots / bulb	-	<i>In vitro</i> & <i>in vivo</i>	Binding to GABA receptor / Binding to GABA receptor / PTZ and binding to GABA receptor / Binding to GABA receptor / PTZ, picrotoxine, NMDA, bicuculline and binding to GABA receptor / Binding to GABA receptor	Ethanol ic / ethanolic / ethanolic / aqueous and ethanolic	-	0,001, 0,01, 0,1, 1, 10 mg/ml	-	Percentage of binding to receptor GABA A and protection against seizures	-	<i>Rhoicissus tridentata</i> : Binding at 96 % <i>Rhus rehmananniana</i> : Binding at 96 % <i>Hoslundia opposita</i> : Binding at 95 % and 60 % of protection against seizures <i>Clausena anisata</i> : Binding at 91 % <i>Leonotis leonurus</i> : 110 % of protection against seizures on PTZ, picrotoxine, NMDA and not bicuculline <i>Leonotis leonurus</i> : Binding at 107 %	Risa et al., 2004
<i>Dorstenia arifolia</i>		Brazil	Rhizome	-	<i>In vivo</i>	PTZ	Methanolic	IP	10, 30, 50 mg/kg	Phenobarbital	Percentage of protection against seizures, latency, duration and mortality	-	Dose dependent protective effect, reduction of the mortality, increase of the latency but no effect on the duration of seizures	Zapata-Sudo et al., 2010
<i>Spondias mombin</i>		Nigeria	Leaves	-	<i>In vivo</i>	STN, picrotoxine	Ethanol ic, methanolic, aqueous	IP	25, 50, 100 mg/kg	Phenobarbital	Percentage of protection against seizures	LD 50 methanolic: 1,1 g/kg et ethanolic: 480 mg/kg	Protective effect on picrotoxine model for ethanolic extract, no effect on STN model and no effect of the aqueous extract	Ayoka et al., 2006

Suite du tableau en page suivante

Species	Family	Countries	Part of specie	Preparation way	Type of models	Name of models	Extracts	Administration	Doses	Gold standard	Observed criteria	Toxicity	Results	Reference
<i>Searsia dentata</i> <i>Searsia pyroides</i>		South Africa	Leaves	-	<i>In vitro</i>	Antagonist effect on NMDA receptors	Ethanollic	-	0,1 mg/ml	-	Binding to NMDA receptors	-	Dose-dependent and specific reduction of the NMDA membrane currents of cerebral granular neurons	Marchetti et al., 2011
<i>Gladiolus dalenii</i>		Cameroun	-	Maceration	<i>In vitro & in vivo</i>	GABA concentration in the brain, PTZ, MES	Lyophilized and aqueous extract	PO	150, 1000 mg/kg	Clonazepam, diazepam	Concentration measure of intracerebral GABA, flumazenil inhibition test, percentage of protection against seizures	High LD 50: 9332 mg/kg. No toxic effect.	Protective effect (100 % against seizures induced by PTZ and 83.3 % with seizures induced by MES). Anti-convulsant effect antagonized by flumazenil. Increase concentration dependent of the GABA level : action on tonic-clonic generalized seizures (via GABA A transmission) and idiopathic generalized seizures (via inactivation of sodium channels)	Ngoupaye et al., 2013
<i>Mitragyna africana</i>		Nigeria	Bark of stem	-	<i>In vivo</i>	STN	Methanolic	IP	400 mg/kg	-	Percentage of protection against seizures and latency	LD 50 not determinable because no mortality	Protection at 40 % against seizures & increase of 77 % of the latency of seizures	Aji et al., 2001
<i>Suite du tableau en page suivante</i>														

Species	Family	Countries	Part of specie	Preparation way	Type of models	Name of models	Extracts	Administration	Doses	Gold standard	Observed criteria	Toxicity	Results	Reference
<i>Searsia dentata</i> <i>Searsia pyroides</i>		South Africa	Leaves	-	<i>In vitro</i>	Binding to NMDA and AMPA receptors	Ethanollic	-	-	-	Spontaneous epileptiform discharge and binding to NMDA and AMPA receptors	-	Dose dependent inhibition of spontaneous epileptiform discharge. Inhibition of the depolarization induced by NMDA and not AMPA	Pedersen et al., 2008
<i>Acanthus montanus</i> <i>Alchornea laxiflora</i> <i>Hyptis spicigera</i> <i>Microglossa pyrifolia</i> <i>Bauhinia reticulata</i> <i>Voacanga africana</i>		Cameroon	Leaves	Decoction	<i>In vivo</i>	MES, PTZ, NMDA, INH, Pilocarpine, STN	Aqueous	PO & IP	100, to 1000 mg/kg / 12 to 120 mg/kg / 16 to 160 mg/kg / 33 to 260 mg/kg / 10 to 100 mg/kg / 14 to 140 mg/kg	Clonazepam, diazepam	Percentage of protection against seizures and latency	-	<i>Acanthus montanus</i> : Protective effect on all models except for NMDA <i>Alchornea laxiflora</i> : Protective effect on NMDA (100%) and STN (75%) <i>Hyptis spicigera</i> : Protective effect on PTZ (87.5%) and STN (100%) <i>Microglossa pyrifolia</i> : High protective effect on all models, more moderated on STN (50%) <i>Bauhinia reticulata</i> : Protective effect on NMDA (100%), PTZ (32.5%), STN (75%) <i>Voacanga africana</i> : Protective effect on all models except for PIC	Bum et al., 2009
<i>Lannea barteri</i>		Nigeria	Stem	-	<i>In vivo</i>	PTZ, STN, Pilocarpine, MES	Ethanollic	IP	80 and 160 mg/kg	VPA	Percentage of protection against seizures and latency	LD 50: 565,7 mg/kg	Significant protective effect on all models except for PIC	Garba et al., 2015
<i>Suite du tableau en page suivante</i>														

Species	Family	Countries	Part of specie	Preparation way	Type of models	Name of models	Extracts	Administration	Doses	Gold standard	Observed criteria	Toxicity	Results	Reference
<i>Carissa spinarum</i>		Nigeria	Roots	-	<i>In vivo</i>	PTZ, Pilocarpine, NMDA, aminophylline, INH, STN, HEK embryonal cells	Ethanollic	IP	150, 300, 600 mg/kg	VPA	Observation of clonic spasms, latency prolongation and onset of seizures, abolition of clonic extension, 360° circles of the animal, myoclonic seizures, mortality	LD 50: 2222.61 mg/kg	Significant protective effect on PTZ and aminophylline models	Ya'u et al.; 2015
<i>Solanum torvum</i>		Philippines	Aerial parts	Aqueous decoction	<i>In vivo</i>	PTZ, Pilocarpine, NMDA, aminophylline, INH, STN, HEK cells	Aqueous and methanolic	PO & IP	280 µmol/L	-	Reduction of the movements	-	Activity on PTZ model	Challal et al., 2014
<i>Suite du tableau en page suivante</i>														

Species	Family	Countries	Part of specie	Preparation way	Type of models	Name of models	Extracts	Administration	Doses	Gold standard	Observed criteria	Toxicity	Results	Reference
<i>Ficus platyphylla</i>		Nigeria	Bark	-	<i>In vivo</i>	PTZ, pilocarpine, INH, STN, aminophylline, MES	Methanolic	IP	200, 400 mg/kg	Phenobarbitone	Locomotor activity, latency and duration of sleep, motor coordination, protection against tonic-clonic, tonic and myoclonic seizures, mortality	LD50 > 5000 mg/kg	Reduction of the locomotor activity, no significant effect on latency and sleep duration, no effect on motor coordination. PTZ: Protection dose dep / MES: No protection / PCT: protection against myoclonic and tonic attacks and mortality / INH: no protection but increases the latency of seizures / STN: seizures and mortality dependent dose protection / aminophylline: protection against mortality but no protection against seizures	Chindo et al., 2014
<i>Telfairia occidentalis</i>		Nigeria	Leaves	-	<i>In vivo</i>	INH, STN	Hydro-ethanolic	PO	25, 50, 100, 200, 400, 800 mg/kg	Diazepam	Mortality, duration and latency of seizures	LD 50 IP: 3162.28 mg/kg and decreased locomotion, loss of pupillary reflexes and breathing frequency. LD 50 PO: 10g/kg. No mortality or signs of toxicity.	Reduction of the duration and increase of the latency of seizures on STN model. No effect on latency and duration but decrease the mortality on INH model	Akindede et al., 2013

AE: anti-epileptic, AMPA: alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, GABA: gamma-aminobutyric acid, HEK: human embryonic kidney, INH: isoniazid, IP: intra peritoneal, MES: maximal electroshock seizure, MTLE: mesial temporal lobe epilepsy, NMDA: N-Methyl-D-Aspartate, PO: *per os*, PTZ: pentenyltetrazole, STN: strychnine, VPA: valproic acid

Annexe 4. **Manuel d'Organisation et de Fonctions, Tumbes, Pérou**

Center for Global Health (CGH) Manual de Operaciones y Funciones		CENTRO DE SALUD GLOBAL - UPCH 
Encuesta PMTEP de 34 preguntas		
Elaborado: Emilie Auditeau. Farmaceutica y estudiante de la facultad de Limoges.	Fecha: 08/04/2015	Versión/Numero:2.0

ENCUESTA Plantas Medicinales en el Tratamiento de Epilepsia del Perú PMTEP

Tabla

- I. INTRODUCCION
- II. OBJETIVO
- III. PROCESOS DE LA ENCUESTA
- IV. CRITERIOS
- V. CARACTERISTICAS DE LA ENCUESTA
- VI. PROCEDIMIENTOS DE APLICACIÓN
- VII. DATOS SOCIO DEMOGRAFICOS
- VIII. PERCEPCION DE LA ENFERMEDAD
- IX. ITINERARIO TERAPEUTICO
- X. ENCUESTA ETNOFARMACOLOGICA
- XI. PERCEPCION DEL TRATAMIENTO
- XII. IDENTIFICACION DEL CURANDERO
- XIII. REFERENCIAS

I. INTRODUCCION

Según la OMS, cerca de 70 millones de personas están afectadas por epilepsia en el mundo [1]. En nuestra zona de estudio, el Perú, 150,000 personas aproximadamente viven con epilepsia. En uno de los más grande estudios epidemiológicos en la región norte del Perú se encontró una prevalencia de 17,25/1,000 [2] , cifras elevadas si los comparamos con las prevalencias encontradas de 6/1000 hab. en Asia, 15/1,000 hab. en África [3] y 7,9/1,000 hab. en Europa [4]. Solo el 24% de los pacientes con epilepsia (PCE) toman un tratamiento de medicina convencional, anticonvulsivantes. Siendo este país uno de los sitios de mayor biodiversidad del planeta, formando la Amazonia parte de nuestro territorio nacional [5] , y prevaleciendo aún nuestras antiguas creencias pre-incas de que algunas enfermedades son de origen espiritual o por algún castigo divino [6], hay aún una gran proporción de pacientes con epilepsia que usan la medicina natural para curar su enfermedad [7].

Por eso, las farmacopeas tradicionales sobre el uso de plantas medicinales son muy ricas, en los pueblos de América Latina, utilizar plantas medicinales es muy común, esto puede ser debido a varios factores como por ejemplo: falta de médicos especialistas en zonas rurales, ausencia de tratamientos anticonvulsivantes genéricos o básicos disponibles y otras razones, como nuestras creencias ancestrales.

En el mundo, el 64% de las nuevas entidades químicas descubiertas derivan de plantas o son análogos sintéticos de plantas. De las 300,000 especies de plantas estimadas en el mundo, sólo un 6% son objeto de una evaluación farmacológica y un 15% de una evaluación fitoquímica [8].

Con respecto a la epilepsia, las representaciones locales hacen que la enfermedad sea estigmatizante. De hecho, la epilepsia está aún asociada a la posesión espiritual, o es el resultado de algún hechizo, « alguien le ha hecho daño », o incluso aún se piensa que por algún tipo de castigo divino la tierra intenta robar tu alma, « el susto », o es un cambio brusco del contacto del cuerpo, « el mal de aire » [9]. Por eso, los PCE requieren la ayuda de los médicos que usan medicina natural, los llamados localmente “chamanes” o “curanderos”, personajes que utilizan remedios de plantas, y ritos espirituales, quedando el uso de la medicina natural como tratamiento alternativo, complementario o tratamiento único. En algunas zonas de Perú, la accesibilidad al tratamiento podría ser un problema, ya que se puede ver reducida e influenciada por diferentes factores, como por ejemplo: la lejanía de los centros de salud de las comunidades rurales, el costo de la movilidad, costo de la medicación, abastecimientos adecuados de los centros de salud, etc. Siendo la epilepsia una patología crónica que necesita un seguido regular y monitoreo durante varios años.

Este trabajo se ejecutará en un contexto de la desaparición de conocimientos tradicionales ancestrales y la disminución de la riqueza de la biodiversidad biológica por la explotación y

tala indiscriminada de nuestros recursos naturales, teniendo como consecuencia la extensión de las zonas de mono cultura y la recolección intensiva de plantas medicinales. Es muy importante para el avance de la farmacopea, no solo natural sino convencional, poder definir, evaluar y valorizar el potencial de los remedios realizados a base de plantas.

II. OBJETIVO

Objetivo principal:

Determinar la prevalencia de los pacientes con epilepsia que usan plantas para curar su enfermedad.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la percepción de la enfermedad y del tratamiento de los pacientes con epilepsia
- Determinar el itinerario terapéutico de los pacientes con epilepsia

III. PROCESOS DE LA ENCUESTA

Paso N°1. Obtener de forma previa un Consentimiento Informado debidamente aprobado por un comité de ética regional o institucional.

Paso N°2. Aplicación de Encuesta propiamente dicha.

La aplicación de la encuesta será realizada por un personal de campo debidamente entrenado en realizar una entrevista cualitativa, el entrenamiento previo puede haber sido realizado por el investigador principal.

El personal de campo debe adicionalmente tener un entrenamiento previo sobre “Conducta responsable en investigación”, que puede ser realizado en la página web del CITIPROGRAM <https://www.citiprogram.org>, o alguna otra entidad debidamente certificada para este tipo de capacitaciones.

IV. CRITERIOS

Criterios de Inclusión:

- Aquellas personas que tienen una epilepsia diagnosticada por un medico según la definición epidemiologica de la LICE.
- Aquellas personas que vivan en el área de estudio
- Aquellas personas que consientan participar en el estudio de forma voluntaria
- Aquellas personas que tengan 2 años o sean mayores de 2 años.

Criterios de No-Inclusión:

- Aquellos pacientes que tienen otras enfermedades que pueden provocar convulsiones;
 - convulsiones febriles,
 - hipoglucemia o hipokalemia,
 - intoxicaciones.

V. CARACTERÍSTICAS DE LA ENCUESTA

Encuesta neurológica de 34 preguntas.

- 7 preguntas sobre los datos socio-demográficos
 - 5 preguntas sobre la percepción de la enfermedad
 - 8 preguntas sobre el itinerario terapéutico
 - 10 preguntas de encuesta etnofarmacológica
 - 2 preguntas sobre la percepción del tratamiento
 - 2 preguntas sobre aspectos prácticos.
- El formato de la Encuesta, de manera específica, debe contener lo siguiente:

La estructura de la encuesta contiene los siguientes datos:

- Un Título
- La versión de la encuesta
- El nombre o acrónimo del estudio al cual pertenece esta encuesta
- Espacio o área para colocar la etiqueta
- Datos del entrevistador
- Fecha en que se realiza la encuesta
- Rubro del tipo de entrevista sea directa, indirecta o mixta (para marcar).
- Preguntas del 101 al 107, preguntas del 201 al 205, preguntas del 301 al 308, preguntas del 401 al 410, preguntas 501 y 502, y preguntas 601 y 602.
- Respuesta para Marca “SI”, “NO”, “No sabe”.

VI. PROCEDIMIENTOS DE APLICACION

Para la aplicación de la Encuesta Neurológica se debe considerar lo siguiente:

- Identificar la etiqueta de la persona a entrevistar para luego pegarla en la encuesta.
- Llenar el encabezado de la encuesta según la información correspondiente:

A. Entrevistador: es el código del entrevistador asignado por el Centro de Salud Global, consta de cuatro dígitos y debe ser colocado en los cuadros correspondientes.

B. Fecha: Es la fecha actual en que se realiza la entrevista, bajo el siguiente formato dd/mm/aaaa.

C. Tipo de entrevista:

Directa: Si se realiza esta encuesta en individuos que son ≥ 12 años y que responden solo, sin ayuda.

Mixta: Si se realiza la entrevista con el paciente pero con la ayuda de un familiar.

Indirecta: Se marcara este recuadro, si se está haciendo la entrevista a un individuo menor de 12 años o si el paciente tiene dificultades físicas o mentales para responder al cuestionario.

Nota: en el cuadro, se colocara la relación familiar del paciente que responde o que ayuda a responder esta entrevista.

VII. DATOS SOCIO DEMOGRAFICOS

Las preguntas se harán siguiendo el orden correspondiente y se encerrará con un círculo, de acuerdo a cada respuesta:

101. Actualmente, ¿Cuál es la principal actividad que realiza?

Esta pregunta también puede ser formulada de la siguiente manera: “**Actualmente, ¿Cuál es la profesión que realiza?**”

Con esta pregunta se quiere identificar la actividad que está haciendo el paciente; como posibles respuestas vamos a tener las principales actividades que encontramos en la región norte del Perú; Agricultor, Albañil, Ama de casa, Comerciante, Ganadero, Profesor, Estudiante. Hay una categoría “Ninguna” para las personas sin profesión y “Otros” si la actividad no entra en las respuestas.

Solo una respuesta es posible. Para los pacientes que tienen varias actividades, tenemos que marcar la actividad que les ocupa la mayoría del tiempo.

102. ¿Con quién vive en su casa?

Con esta pregunta, se quiere evaluar si el paciente vive solo, con su familia u con otras personas. El hecho de vivir solo o con su familia puede influenciar su estado con respecto a la enfermedad y la atención médica de las crisis.

103. ¿Cuál es su estado civil?

Con esta pregunta, queremos describir las características de los pacientes que responden. La diferencia entre “divorciado” y “separado”.

- Los separados son aquellos matrimonios que han realizado la separación legal, mediante "papeles". La separación no significa que desaparezca el matrimonio. Los separados siguen siendo esposos y por tanto no se pueden casar ni por la Iglesia ni por lo civil ni por ningún rito.
- Los divorciados son aquellos que han realizado la ruptura legal del matrimonio, adoptada en todo caso por un juez a petición de los dos miembros de la relación de común acuerdo, o de uno sólo de los cónyuges.

Una vez acordado el divorcio por el juez, el matrimonio deja de existir y, por tanto, en caso de querer estar casados, tendrían que volver a acudir al registro civil para casarse de nuevo.

104. ¿Tiene hijos?

Con esta pregunta, hay solo dos opciones posibles; “Si” o “No”.

105. ¿Usted habla quechua o aimara?

Con esta pregunta se quiere identificar los pacientes que pueden hablar un idioma nativa del país. En efecto, si pueden hablar quechua o aimara, puede significar que vienen de otra parte del Perú o que tienen conocimientos sobre las plantas medicinales. Las diferentes opciones son si hablan uno de los dos idiomas, “Ninguna” o “Ambas”.

106. ¿Cuál es su religión?

Esta pregunta es muy importante porque según la religión del paciente, queremos valorar el uso de las plantas.

107. ¿Cuál es su lugar de procedencia?

Esta pregunta también puede ser formulada de la siguiente manera: “¿Dónde nació?”

Con esta pregunta, se quiere saber si el paciente esta nativo de la zona o si viene de otro lugar.

Se debe colocar en el espacio en blanco, primero el nombre del distrito y luego el nombre de la provincia.

VIII. PERCEPCION DE LA ENFERMEDAD

201. ¿Con qué otros nombres conoce a la epilepsia?

La palabra “**Epilepsia**” está asociada a una crisis convulsiva, así como otras palabras locales como:

- “susto” (significa cuando la tierra roba tu alma).
- “alferecías”
- “ataque”
- “convulsiones”

Se debe averiguar cuál es la apreciación que tiene el paciente sobre la palabra EPILEPSIA. Si los pacientes no saben otros nombres, no debemos orientarlos y poner “No sabe” en la parte en blanco.

Muy probablemente ellos tengan una palabra parecida o distinta, si es distinta por favor agregar esta información en la parte en blanco sobre la forma de una palabra.

Si los pacientes empiezan a describir sus crisis, no colocar esta información.

202. ¿A qué edad ocurrió su primera crisis?

En esta pregunta, se debe colocar la edad en años. Si el paciente responde en terma de “hace tantos años” o “en el año tanto”, por favor convertir en su edad utilizando una tabla de correspondencia años/edad.

Si el paciente le relate las circunstancias en que sucedió esta primera caída, puede colocar la información que le parece importante en comentarios.

203. ¿A qué edad ocurrió su última crisis?

En esta pregunta, se debe responder de la misma manera que en la pregunta precedente.

Por ejemplo, si el paciente ha hecho crisis hace “algunos días o semanas”, puede colocar su edad actual. No es necesario precisar la fecha exacta.

En efecto, la meta de esta pregunta es de saber si la epilepsia esta todavía activa, es decir si el paciente sigue teniendo crisis.

204. ¿Por qué cree usted que tiene epilepsia?

Esta pregunta también puede ser formulada de la siguiente manera: “**¿Cuál es la razón de su enfermedad?**” o “**¿Qué piense que le ha provocado epilepsia?**”

Con esta pregunta, se quiere evaluar las creencias sobre la etiología de la epilepsia. Como posibles respuestas, vamos a tener las causas de epilepsia más común según los pacientes;

- Por brujería, « alguien le ha hecho daño », es decir si el paciente habla de espíritus, demonios u otras causas espirituales.
- Por cambios bruscos de temperaturas; si la crisis ocurrió cuando el paciente tiene frio o al contrario calor.
- Por problemas emocionales; le ocurrió las crisis cuando esta “nervioso”, “estresado”, “enojado”, “tiene miedo”.
- Por consumo de cerdo, de chanco en su comida.
- Por herencia; el paciente dice que tiene crisis porque su padre, abuelo, tío, primo, hermano,... tiene también la misma enfermedad que el.
- Por golpes en la cabeza; las crisis han empezado después de un golpe fuerte.
- Por neurocisticercosis o triquina del chanco o quistes de un parasito en el cerebro.
- Por cambio de luna, sobre todo algunos pacientes observan más crisis a luna llena.
- Por comida; ha comido algo frio o caliente; ha comido un alimento especial que le provoca las crisis. En este caso, precisar cuál es el alimento “culpable”.

Varias respuestas son posibles. Si hay varias respuestas, por favor, colocar los números correspondientes en el espacio en blanco, en “Otros”.

De la misma manera, si los pacientes tienen otras creencias, llenar la parte en blanco “Otros”.

205. ¿Le diagnosticaron “triquina” del chanco en la cabeza?

Esta pregunta también puede ser formulada de la siguiente manera: “**¿Le diagnosticaron quistes en la cabeza?**” o “**¿Le diagnosticaron neurocisticercosis?**”

Con esta pregunta, se quiere valorar si el paciente sabe si tiene neurocisticercosis en esta región endémica por la enfermedad.

Además, la respuesta a esta pregunta debe ser comparada con la respuesta de la pregunta precedente 204:

Si el paciente responde “Sí” a la pregunta 205, ver si el paciente ha respondido “Por consumo de cerdo” o “Por neurocisticercosis” a la pregunta 204. Si no ha respondido al menos una de las dos, se debe explicar al paciente que su enfermedad fue provocada por la carne de chanco infectada y que ahora tiene quistes en su cerebro que provocan las convulsiones.

IX. ITINERARIO TERAPEUTICO

301. ¿A los cuantos años inicio su primero tratamiento para la epilepsia?

En esta pregunta, se debe colocar la edad en años. Si el paciente responde “hace tantos años” o “en el año tanto”, por favor convertir en su edad utilizando una tabla de correspondencia años/edad.

Poner esta edad en el primero espacio en blanco.

Si el paciente dice “a los 4 años”, poner 4 años y dejar la parte siguiente en blanco para llenarla más tarde.

302. ¿Con quién se contactó por primera vez para evaluar su problema de epilepsia?

En esta pregunta, tenemos que proponer las diferentes opciones; ¿un médico, un neurólogo, un curandero?

La respuesta a esta pregunta es única.

Si por ejemplo, el paciente acudió con un enfermero o un farmacéutico o un medico de otra especialidad o un hierbatero, llenar el espacio “Otros”.

303. ¿Dónde acudió para hacer la consulta?

En esta pregunta, podemos proponer a los pacientes las diferentes propuestas; ¿En un centro de salud, hospital, clínica, consultorio médico, consultorio de curandero, laboratorio cisticercosis?

La respuesta a esta pregunta es única.

304. Si el paciente ha respondido médico o neurólogo a la pregunta 302, responder a la pregunta siguiente: ¿Cuál es la pastilla que usted ha recibido?

El paciente debe responder un “nombre de pastilla” y si no se acuerda; podemos proponer los diferentes nombres al paciente; Fenobarbital, Fenitoína, Carbamazepina, Acido valproico, Diazepam, Clonazepam que son los principios activos que podemos encontrar de manera más frecuente en el Perú.

En el caso de un paciente sin tratamiento, colocar “Ninguno”.

Si el paciente toma otra molécula, colocar el nombre en el espacio en blanco en “Otros”.

Si el paciente toma varias pastillas, colocar los números correspondientes en el espacio en blanco “Otros”.

Si el paciente toma un jarabe u otra forma del medicamento, precisar “jarabe” por ejemplo enfrente del nombre de la molécula.

305. ¿Cuál es la dosis del medicamento?

Esta pregunta también puede ser formulada de la siguiente manera: “¿Cuántas pastillas al día usted toma?”

Si el paciente responde “tomo 2 pastillas en la mañana y 1 pastilla en la noche”, colocar en esta parte “3”.

306. Si el paciente ha recibido un tratamiento natural para curar su enfermedad, ¿cuál es?

En esta pregunta, queremos saber si el paciente ha tomado algún tipo de remedios naturales o rituales para tratar su enfermedad. Si el paciente ha tomado remedios de plantas, precisar el nombre del remedio.

➤ **Si el paciente ha tomado remedios de plantas y medicamentos al mismo tiempo, poner la información en dos filas diferentes.**

307. ¿Cómo usted se sintió con su tratamiento?

Esta pregunta también puede ser formulada de la siguiente manera: “¿Usted puede decirnos si se sintió bien, regular o mal con este tratamiento?”

Esta parte se pregunta por cualquier medicamento o remedio.

308. ¿Por qué usted no se sintió bien con este tratamiento?

Esta pregunta también puede ser formulada de la siguiente manera: “¿Usted puede decirnos si tenía alguna molestia con este tratamiento y porque lo han parado?” (Si el paciente no toma todavía el tratamiento).

Esta parte se pregunta por cualquier medicamento o remedio.

POR CADA FILA

- Preguntar al paciente cuando ha parado el tratamiento en cuestión:
 - En esta pregunta, se debe colocar la edad en años. Si el paciente responde “hace tantos años” o “en el año tanto”, por favor convertir en su edad utilizando una tabla de correspondencia años/edad. Poner esta edad en el segundo espacio en blanco.
 - Si el paciente sigue tomando, no llenar el segundo espacio en blanco. Hacer un: / así.
- Para cada diferente tratamiento del paciente a lo largo de su enfermedad, preguntar otra vez y llenar la tabla así.

X. ENCUESTA ETNOFARMACOLOGICA

401. ¿Cuál es el nombre de los remedios de plantas?

Con esta pregunta, se quiere conocer el nombre entero de los remedios de plantas. Si es una botella del curandero: poner el nombre de la botella si hay una. De la misma manera, poner el nombre del té o de cualquier remedio con plantas. SOLO los remedios a base de plantas se colocan en esta parte.

402. ¿Sabe usted el nombre de las plantas que están dentro del remedio?

Solo dos respuestas posibles; “Si” o “No”.

Si la respuesta es afirmativa, CONTESTE LAS SIGUIENTES PREGUNTAS de la tabla siguiente.

403.a. Nombre de la planta

En esta pregunta, se quiere saber el nombre de la planta. Cualquier indicación sobre el nombre de la planta o sinónimo o apodo sobre cual la planta esta conocida debe estar notada.

403.b. ¿Qué parte de la planta usa para el remedio?

Con esta pregunta se quiere identificar la parte o las partes de las plantas usadas para preparar el remedio; como posibles respuestas vamos a tener las principales partes que encontramos; raíz, flor, fruto, tallo, hojas, planta entera.

Varias respuestas son posibles. Si hay varias respuestas, por favor, colocar los números correspondientes en el espacio en blanco, en “Otros”.

403.c. ¿Usa la planta seca o fresca?

Esta pregunta es única. El paciente puede también responder “No sabe” si es el caso.

403.d. ¿Cómo preparan las plantas para poner en el remedio?

Con esta pregunta se quiere identificar la receta, la manera de preparar las plantas usadas en el remedio. Como posibles respuestas vamos a tener; infusión, decocción, maceración, jugo. Una parte de la respuesta se va a dedicar en los detalles de preparación; cantidad de planta utilizada, tiempo de hervir o cualquier detalle que describe el paciente con respecto a la preparación. En esta parte, la información debe ser muy precisa.

Para cada remedio que el paciente ha reportado en la pregunta 401, llenar una columna con las preguntas siguientes:

404. ¿Quién prepara el remedio?

Con esta pregunta se quiere identificar la persona que prepara el remedio. Se puede prepararlo el curandero, el hierbatero, el paciente o un miembro de su familia. Si alguien más lo prepara, colocar la información en “otros”.

405. ¿Usted donde consigue los ingredientes para preparar su remedio?

En esta pregunta, solo van a responder los pacientes que preparan el remedio o su familia. En efecto, el objetivo de esta pregunta es de saber donde el paciente consigue las plantas para poner en su remedio. Varias respuestas posibles; en una tienda naturista, en un puesto del mercado, en ambulantes de hierbas o plantas medicinales, en el campo, en su huerto propio, en el huerto del vecino. Si varias respuestas, colocar los números de las respuestas correspondientes en “otros”.

406. ¿Cuántas veces acudió al curandero?

En el caso donde el paciente va a ver al curandero o al hierbatero que le receta plantas, poner el número de veces correspondientes. Si el paciente nunca fue a ver un curandero, poner “Ninguna”.

407. ¿Con quién va o fue a ver al curandero?

Esta pregunta para ver donde acudió a la consulta y si el paciente está acompañado con su familia para su enfermedad. Si el paciente va a una consulta con un miembro familiar, especificar cuál.

408.a. ¿Cuál es la vía de administración del remedio?

Con esta pregunta, se quiere identificar la vía de administración del remedio; las diferentes respuestas posibles serán vía oral, vía tópica, baños de vapores e inhalación. Si otras vías están identificadas, precisarlas.

408.b. ¿Cuál es la cantidad de remedio que usa para tomar?

En esta pregunta, varias unidades de medida son propuestas: cucharada, copita, vaso. Estas unidades no están muy precisas, entonces es importante de especificar el número de milímetros o de gramos o de cualquier unidad de medida en el cuadro (unidad) con el número de unidades y la abreviación de la unidad usada (mL, L, g). Por ejemplo, si el paciente toma una cantidad de 5ml, será:

408.c. ¿Con que frecuencia usted toma el tratamiento?

En esta pregunta, queremos determinar si el paciente toma su tratamiento diario, interdiario, semanal, quincenal o mensual. Si el paciente toma su tratamiento diario, llenar el número de veces por día en el espacio en blanco: veces/día.

408.d. ¿ Por cuánto tiempo le indicaron el tratamiento?

Con esta pregunta, se quiere evaluar la duración de la receta del tratamiento, es decir por cuánto tiempo el paciente debe tomar su tratamiento. La duración se especifica en días, semanas, meses o años.

409. ¿Además de este remedio, utiliza o ha utilizado una dieta especial?

Esta pregunta también puede ser formulada de la siguiente manera: **¿Usted puede comer de todo o hay alimentos que no come?** Si la respuesta es afirmativa, se necesita precisar el tipo de dieta que el paciente tiene. Por ejemplo, colocar: No puede comer y el nombre del alimento. De la misma manera, si el paciente debe comer alimentos especiales, especificarlo.

410. ¿Cuánto gasta o ha gastado por la consulta y el tratamiento del curandero?

Con esta pregunta se quiere evaluar el precio total de la consulta y del tratamiento cada vez que el paciente va a ver un curandero. El precio se coloca en soles. Si hay algunas cosas que el paciente añade sobre el precio, tienen que estar colocados en la parte "Comentarios".

XI. PERCEPCION DEL TRATAMIENTO

501. ¿Usted prefiere tomar un tratamiento con pastillas, con plantas o los dos al mismo tiempo?

Con esta pregunta, se quiere evaluar lo que prefiere tomar el paciente para curar su enfermedad. Una sola respuesta es posible; solo pastillas, solo plantas o ambas. Si el paciente no sabe o no quiere responder, se encera la respuesta "No sabe".

502. ¿Por qué prefiere tomar el tipo de tratamiento que indica?

Esta pregunta se realiza solo con los pacientes que han respondido a la pregunta 501. En efecto, en esta pregunta, se quiere saber la justificación de la respuesta precedente. Si el paciente ha tenido alguna molestia con los tratamientos o si el paciente describe la eficacia o la no eficacia de uno de los tratamientos, se coloca en esta parte.

XII. IDENTIFICACION DEL CURANDERO

601. ¿Conoce a un curandero?

Solo dos respuestas posibles; “Si” o “No”.

Si la respuesta es afirmativa, preguntar lo siguiente:

601.a. ¿Puede darnos su nombre?

Si es posible, colocar el nombre entero del curandero.

601.b. ¿Dónde vive?

En esta parte, colocar la dirección y referencias del curandero o cualquier indicación sobre el lugar donde podemos encontrar el curandero, lo más preciso posible. Si el paciente tiene el número de celular del curandero, se puede colocar en esta parte.

602. Observaciones

En esta parte, se coloca cualquier información que parece importante al encuestador. Puede tratar de plantas o del tratamiento del paciente, del estado del paciente o otra indicación que es importante.

Nota:

Es importante asegurarnos que el participante entienda las preguntas, si no ocurrió así, la repetiremos con calma y tranquilidad. El paciente debe tener empatía con el entrevistador. Todo lo mencionado anteriormente sigue un protocolo que no debemos olvidar, porque de ello dependerá el éxito de nuestro trabajo.

XIII. REFERENCIAS

1. Nicoletti A, Bartoloni A, Sofia V, Bartalesi F, Chavez JR, Osinaga R, Paradisi F, Dumas J-L, Tsang VCW, Reggio A, Hall AJ. Epilepsy and neurocysticercosis in rural Bolivia: a population-based survey. *Epilepsia* [Internet]. 2005;46:1127–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16026566>
2. Montano SM, Villaran M V, Ylquimiche L, Figueroa JJ, Rodriguez S, Bautista CT, Gonzalez AE, Tsang VCW, Gilman RH, Garcia HH, Working C. Association between seizures , serology , and brain CT in rural Peru. 2005;229–234.
3. Moyano LM, Saito M, Montano SM, Gonzalvez G, Olaya S, Ayvar V, González I, Larrauri L, Tsang VCW, Llanos F, Rodríguez S, Gonzalez AE, Gilman RH, Garcia HH. Neurocysticercosis as a cause of epilepsy and seizures in two community-based studies in a cysticercosis-endemic region in peru. *PLoS Negl. Trop. Dis.* [Internet]. 2014 [cited 2014 Mar 24];8:e2692.
4. Medina MT, Dur RM, Mart L, Ram J, Estrada AL, Cartagena D, Collins JS, Holden KR. Prevalence , Incidence , and Etiology of Epilepsies in Rural Honduras : The Salam ´ a Study. 2005;46:124–131.
5. Bruno E, Bartoloni A, Zammarchi L, Strohmeyer M, Bartalesi F, Bustos J a, Santivañez S, García HH, Nicoletti A. Epilepsy and neurocysticercosis in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* [Internet]. 2013 [cited 2014 Sep 7];7:e2480.
6. Burneo JG, Tellez-Zenteno J, Wiebe S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Res.* [Internet]. 2005 [cited 2014 Sep 18];66:63–74.
7. Organization WH. Estrategia y plan de acción [Internet]. WASHINGTON: 2011; 2011. Available from: http://www.paho.org/hq/dmdocuments/epilepsia_doc.pdf
8. Organization WH. Global campaign against epilepsy. 1999;66:733–733.
9. Comit DEL, Estrategia OL, Acci PDE, La S, Introducci E, Miembros E, Internacional L, Internacional O, Mental S. 51.o CONSEJO DIRECTIVO OPS. 2011;

Annexe 5. Formulaire de terrain de l'enquête menée à Tumbes, Pérou

CENTRO DE SAUD GLOBAL - UPCH



FORMATO N° 83
INTERVENCIÓN PMTEP

Impreso: 27/03/2015 Page 1 of 1

Fecha :

VILLA : 025 GARBANZAL

CASA : 015

Situación de la vivienda: 1

Relacion Familiar: 1=Padre 2=Madre 3=Hijo(a) 4=Abuelo(a) 5=Tio(a) 6=Primo(a) 7=Sobrino(a) 8=Nieto(a) 9=Hermano(a) V=Personal de Servicio			
GRADO DE INSTRUCCIÓN - GI 0=Sin Grado 1=Inicial/Jardin PRIMARIA: 2=1ro 3=2do 4=3ro 5=4to 6=5to 7=6to SECUNDARIA: 8=1ro 9=2do 10=3ro 11=4to 12=5to SUPERIOR: 13=No Univer. Incompleta 14=No Univer. Completa 15=Univer. Incompleta 16=Univer. Completa 18=Otros	RAZONES DE NO PARTICIPACIÓN 0.- No Aplica 1.- Mudanza 2.- Criterio de Exc. 3.- Fallecido 4.- Renuente 5.- Viaje 6.- Gestante 7.- Lactante 8.- Alergico 9.- Enfermedad 10.- Caso Especial 11.- Otros Motivos 12.- Doble registro 13.- Mudanza Interna 15.- Mudanza Externa 16.- Migración 17.- Tto. No Efectivo	C.I. PMTEP Fecha Razón de No participación TRATAMIENTO ACTUAL 1. Fenobarbital 2. Fenitoína 3. Carbamazepina 4. Valprax 5. Diaze 6. Clonazepam 7. Sin tratamiento 8. Otros EPILEPSIA 0. NO 1. SI.	Situación de la vivienda: 1.- Abierta 2.- Cerrada 3.- Renuentes 4.- Deshabitada 5.- No Existente 6.- Caso Esp. TIPO DE CRISIS 1. Parcial simple 2. Parcial secundariamente 3. Parcial compleja 4. Generalizada ENCUESTA Fecha Razón de No participación
PROCEDENCIA Dpto.+Provincia+Localidad o Villa			

Tipo de Dato	Código	Fecha Nac.	Edad	Procedencia	Epilepsia	Tipo Crisis	Tratamiento actual	CI PMTEP	Encuesta	Firma
1	EHCM9582252 ESWIN HILARIO CHUMACERO CHINININ Sexo T. Doc. / N°Doc N°Fam Rel.Fam G.I T. Res M 2 47601778 1 01 07 22	01/10/1991	22 años	PIU569						
1	JYSCF9582263 JESSICA YOHANA SOTO CARRERA Sexo T. Doc. / N°Doc N°Fam Rel.Fam G.I T. Res F 2 48508963 1 02 11 3	22/11/1993	20 años	PIU MON						

Tipo de Dato	Código	Fecha Nac.	Edad	Procedencia	Epilepsia	Tipo Crisis	Tratamiento actual	CI PMTEP	Encuesta	Firma

Visitas	Fecha	Cod. Colaborador	Firma	Situación de Vivienda	TIPO DE DOCUMENTO Tipo Doc.
1					1.- L.E. 2.- DNI 3.- Partida de Nac. 4.- CIP 5.- TIP 6.- Libreta Militar 7.- CE 8.- Boleta Militar 1.- Indocumentado
2					
3					
4					
5					

Observaciones

Annexe 6. Questionnaire adressé aux personnes vivant avec l'épilepsie, Tumbes, Pérou

ENCUESTA PMTEP											
ENCUESTA: Plantas medicinales en el tratamiento de epilepsia del Perú											
<p>Código del encuestador <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/></p> <p>Fecha de entrevista: ____ / ____ / 2015</p>	<div style="border: 3px solid black; width: 100%; height: 100%;"></div>										
<p>Seleccionar tipo de encuesta:</p> <p>Directa <input type="checkbox"/> Indirecta <input type="checkbox"/> Mixta <input type="checkbox"/></p> <p>Relación familiar <input type="checkbox"/> (si es indirecta o mixta)</p>											
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px;">1=Padre</td> <td style="padding: 2px;">2=Madre</td> <td style="padding: 2px;">3=Hijo(a)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">4=Abuelo(a)</td> <td style="padding: 2px;">5=Tío(a)</td> <td style="padding: 2px;">6=Primo(a)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">7=Sobrino(a)</td> <td style="padding: 2px;">8=Nieto(a)</td> <td></td> </tr> </table>			1=Padre	2=Madre	3=Hijo(a)	4=Abuelo(a)	5=Tío(a)	6=Primo(a)	7=Sobrino(a)	8=Nieto(a)	
1=Padre	2=Madre	3=Hijo(a)									
4=Abuelo(a)	5=Tío(a)	6=Primo(a)									
7=Sobrino(a)	8=Nieto(a)										
SECCION 1. Datos socio-demográficos											
<i>(Preguntar y encerrar con un círculo)</i>											
101.	Actualmente, ¿Cuál es la principal actividad que realiza?	1. Agricultor 2. Albañil 3. Ama de casa 4. Comerciante 5. Ganadero 6. Profesor 7. Estudiante 8. Ninguna 9. Otros: 99. No sabe									
102.	¿Con quién vive en su casa?	1. Solo 2. Con familiar 3. Otro: 99. No sabe									
103.	¿Cuál es su estado civil?	1. Soltero 2. Casado 3. Conviviente 4. Divorciado 5. Separado 6. Viudo 99. No sabe									
104.	¿Tiene hijos?	1. Sí 2. No									
105.	¿Usted habla quechua o aimara?	1. Quechua 2. Aimara 3. Ninguno 4. Ambos									
106.	¿Cuál es su religión?	1. Católica 2. Evangélica 3. Sin religión 4. Otros: 99. No sabe									
107.	¿Cuál es su lugar de procedencia? (distrito/provincia)									

Entre: años a años	1. Médico 2. Neurólogo 3. Curandero 4. Otro..... 99. No sabe	1. Centro de salud 2. Hospital 3. Clínica 4. Consultorio medico 5. Consultorio de curandero 6. Laboratorio cisticercosis 7. Otro..... 99. No sabe	1. Fenobarbital 2. Fenitoína 3. Carbamazepina 4. Ácido valproico 5. Diazepam 6. Clonazepam 7. Otro..... 8. Ninguno 99. No sabe		1. Remedios de plantas..... 2. Rituales 3. Remedios animal o mineral 4. Otro..... 5. Ninguno 99. No sabe	1. Bien 2. Regular 3. Mal 99. No sabe
Entre: años a años	1. Médico 2. Neurólogo 3. Curandero 4. Otro..... 99. No sabe	1. Centro de salud 2. Hospital 3. Clínica 4. Consultorio medico 5. Consultorio de curandero 6. Laboratorio cisticercosis 7. Otro..... 99. No sabe	1. Fenobarbital 2. Fenitoína 3. Carbamazepina 4. Ácido valproico 5. Diazepam 6. Clonazepam 7. Otro..... 8. Ninguno 99. No sabe		1. Remedios de plantas..... 2. Rituales 3. Remedios animal o mineral 4. Otro..... 5. Ninguno 99. No sabe	1. Bien 2. Regular 3. Mal 99. No sabe
Entre: años a años	1. Médico 2. Neurólogo 3. Curandero 4. Otro..... 99. No sabe	1. Centro de salud 2. Hospital 3. Clínica 4. Consultorio medico 5. Consultorio de curandero 6. Laboratorio cisticercosis 7. Otro..... 99. No sabe	1. Fenobarbital 2. Fenitoína 3. Carbamazepina 4. Ácido valproico 5. Diazepam 6. Clonazepam 7. Otro..... 8. Ninguno 99. No sabe		1. Remedios de plantas..... 2. Rituales 3. Remedios animal o mineral 4. Otro..... 5. Ninguno 99. No sabe	1. Bien 2. Regular 3. Mal 99. No sabe

► ***Si el paciente ha tomado remedios a base de plantas:***

SECCION 4. Encuesta etnofarmacológica (Preguntar y encerrar con un círculo)		
401.	¿Cuál es el nombre de los remedios de plantas?	1. Botella del curandero:..... 2. Té:..... 3. Otros:..... 99. No sabe
402.	¿Sabe usted el nombre de las plantas que están dentro del remedio? <u>Si la respuesta es afirmativa,</u> CONTESTE LAS SIGUIENTES PREGUNTAS de la tabla	1. Sí 2. No

403.	Planta 1	Planta 2	Planta 3	Planta 4
a. Nombre de la planta
b. ¿Qué parte de la planta usa para el remedio?	1. Raíz 2. Flor 3. Fruto 4. Tallo 5. Hojas 6. Planta entera 7. Otros: 99. No sabe	1. Raíz 2. Flor 3. Fruto 4. Tallo 5. Hojas 6. Planta entera 7. Otros: 99. No sabe	1. Raíz 2. Flor 3. Fruto 4. Tallo 5. Hojas 6. Planta entera 7. Otros: 99. No sabe	1. Raíz 2. Flor 3. Fruto 4. Tallo 5. Hojas 6. Planta entera 7. Otros: 99. No sabe
c. ¿Usa la planta seca o fresca?	1. Planta fresca 2. Planta seca 99. No sabe			
d. ¿Cómo preparan las plantas para poner en el remedio?	1. Infusión 2. Decocción 3. Maceración 4. Jugo 5. Otros: 99. No sabe Detalles (cantidad de planta utilizada, tiempo de hervir).....	1. Infusión 2. Decocción 3. Maceración 4. Jugo 5. Otros: 99. No sabe Detalles (cantidad de planta utilizada, tiempo de hervir).....	1. Infusión 2. Decocción 3. Maceración 4. Jugo 5. Otros: 99. No sabe Detalles (cantidad de planta utilizada, tiempo de hervir).....	1. Infusión 2. Decocción 3. Maceración 4. Jugo 5. Otros: 99. No sabe Detalles (cantidad de planta utilizada, tiempo de hervir).....

	Remedio 1:.....	Remedio 2:.....	Remedio 3:.....
404. ¿Quién prepara el remedio?	1. El Curandero o chaman 2. El hierbatero 3. Usted mismo siguiendo las instrucciones del curandero 4. Un miembro de su familia 5. Otros: 99. No sabe	1. El Curandero o chaman 2. El hierbatero 3. Usted mismo siguiendo las instrucciones del curandero 4. Un miembro de su familia 5. Otros: 99. No sabe	1. El Curandero o chaman 2. El hierbatero 3. Usted mismo siguiendo las instrucciones del curandero 4. Un miembro de su familia 5. Otros: 99. No sabe
405. Si la respuesta es 3 o 4, ¿Usted donde consigue los ingredientes para preparar su remedio?	1. Tienda naturista 2. En un puesto del mercado 3. Ambulantes de hierbas o plantas medicinales 4. Campo 5. Huerto propio 6. Huerto del vecino 7. Otros: 99. No sabe	1. Tienda naturista 2. En un puesto del mercado 3. Ambulantes de hierbas o plantas medicinales 4. Campo 5. Huerto propio 6. Huerto del vecino 7. Otros: 99. No sabe	1. Tienda naturista 2. En un puesto del mercado 3. Ambulantes de hierbas o plantas medicinales 4. Campo 5. Huerto propio 6. Huerto del vecino 7. Otros: 99. No sabe
406. ¿Cuántas veces acudió al curandero?	1. Ninguna 2. Una vez 3. Dos veces 4. Tres veces 5. Más de tres veces 6. Otro: 99. No sabe	1. Ninguna 2. Una vez 3. Dos veces 4. Tres veces 5. Más de tres veces 6. Otro: 99. No sabe	1. Ninguna 2. Una vez 3. Dos veces 4. Tres veces 5. Más de tres veces 6. Otro: 99. No sabe
407. ¿Con quién va o fue a ver al curandero?	1. Solo 2. Con un miembro de su familia (especifique):..... 3. Fue en la casa del paciente 4. Nunca fue 99. No sabe	1. Solo 2. Con un miembro de su familia (especifique):..... 3. Fue en la casa del paciente 4. Nunca fue 99. No sabe	1. Solo 2. Con un miembro de su familia (especifique):..... 3. Fue en la casa del paciente 4. Nunca fue 99. No sabe
408. a. ¿Cuál es la vía de administración del remedio?	1. Vía oral 2. Vía tópica (En qué parte del cuerpo)..... 3. Baños de vapores 4. Inhalación 5. Otros: 99. No sabe	1. Vía oral 2. Vía tópica (En qué parte del cuerpo)..... 3. Baños de vapores 4. Inhalación 5. Otros: 99. No sabe	1. Vía oral 2. Vía tópica (En qué parte del cuerpo)..... 3. Baños de vapores 4. Inhalación 5. Otros: 99. No sabe

408.b. ¿Cuál es la cantidad de remedio que usa para tomar?	1. Cucharada 2. Copita 3. Vaso <input type="checkbox"/> (unidad) 4. Otros: 99. No sabe	1. Cucharada 2. Copita 3. Vaso <input type="checkbox"/> (unidad) 4. Otros: 99. No sabe	1. Cucharada 2. Copita 3. Vaso <input type="checkbox"/> (unidad) 4. Otros: 99. No sabe
408.c. ¿Con que frecuencia usted toma el tratamiento?	1. Diario ... veces/día 2. Interdiario 3. Semanal 4. Quincenal 5. Mensual 6. Otros:..... 99. No sabe	1. Diario ... veces/día 2. Interdiario 3. Semanal 4. Quincenal 5. Mensual 6. Otros:..... 99. No sabe	1. Diario ... veces/día 2. Interdiario 3. Semanal 4. Quincenal 5. Mensual 6. Otros:..... 99. No sabe
408.d. ¿Por cuánto tiempo le indicaron el tratamiento? 99. No sabe 99. No sabe 99. No sabe
409. ¿Además de este remedio, utiliza o ha utilizado una dieta especial?	1. Sí (<u>Si la respuesta es sí,</u> precisar): 2. No	1. Sí (<u>Si la respuesta es sí,</u> precisar): 2. No	1. Sí (<u>Si la respuesta es sí,</u> precisar): 2. No
410. ¿Cuánto gasta o ha gastado por la consulta y el tratamiento del curandero? Soles Comentario:..... Soles Comentario:..... Soles Comentario:.....

SECCION 5. Percepción del tratamiento (Preguntar y encerrar con un círculo)		
501.	¿Usted prefiere tomar un tratamiento con pastillas, con plantas o los dos al mismo tiempo?	1. Solo pastillas 2. Solo plantas 3. Ambas 99. No sabe
502.	¿Por qué prefiere el tipo de tratamiento que indica?
SECCION 6. Aspectos prácticos (Preguntar y encerrar con un círculo)		
601.	¿Conoce a un curandero? <u>Si la respuesta es afirmativa:</u> 601.a. ¿Puede darnos su nombre? 601.b. ¿Dónde vive?	1. Sí 2. No Nombre..... Dirección y referencia:.....
602.	Observaciones:

Annexe 7. Questionnaire adressé aux tradipraticiens, vendeurs de plantes et personnels des centres de santé, Champassak et Vientiane, Laos

Survey with traditional healers, plants seller and practitioners in the centers of traditional medicine		
Date of the survey : ____/____/2017 Name _____		
Province _____ District _____ Village _____ Sex__ Age _____		
<input type="checkbox"/> Mau ya (precise) : _____ <input type="checkbox"/> Plant seller <input type="checkbox"/> Practitioner in the center of traditional medicine (precise) : _____		
PART 1. Sociodemographic data (surround the good answer)		
101.	How do you know traditional medicine?
102.	Whom do you live with?	1. Alone 2. With your family 3. Other:..... 99. Doesn't know
103.	Which is your registry?	1. Single 2. Married 3. Divorced 4. Widowed 99. Doesn't know
104.	Do you have children?	1. Yes 2. No
105.	What is your religion?	1. Buddhism (sâsanâ phut) 2. Christianity 3. Animism 4. Cult of genius (sâsanâ phî) 5. Without religion (baû mi sâsanâ) 6. Other: 99. Doesn't know
106.	What is your ethnic group?	1. Lao loun 2. Lao soung (.....) 3. Lao therng (.....) 4. Other:..... 99. Doesn't know
107.	Where were you born? (province/district)

PART 2. Perception of the disease

201.	Do you know the disease called epilepsy?	1. Yes 2. No
202.	For you, what are the symptoms of epilepsy?
203.	Do you know people who have these symptoms?	1. Yes 2. No
204.	Why do people have epilepsy?	1. Karma, bad luck 2. Committed mistake 3. Devil, genius (phi) 4. Unpaid debt 5. Consumption of pork 6. Congenital disease 7. Contagious disease 8. Cranial traumatism 9. Brain malformations 10. Other:..... 99. Doesn't know

PART 3. Treatment of epilepsy

301.	Do you make yourself diagnosis of epilepsy?	1. Yes 2. No
302.	How long would it take to cure the disease?
303.	Do you use some remedies in order to cure the symptoms of epilepsy?	1. Yes 2. No
304.	Which type of remedies do you prescribe?	1. Herbal remedies 2. Rituals: 3. Mineral or vegetal remedies: 4. Other:.....

If the practitioner, *mau ya* or plant seller knows or prescribes herbal remedies, go to the part 4.
If not, go directly to the part 5.

PART 4. Ethnopharmacological survey

401.	What is the name of the herbal remedies you prescribe to cure epilepsy? A remedy could be a mix of several plants	1 2 3 4
------	--	--

Number and name of the remedy: _____

402.	Plant 1	Plant 2	Plant 3	Plant 4
a. Name of the plant
b. Part of the plant	1. Root 2. Flower 3. Fruit 4. Stem 5. Leaves 6. Whole plant 7. Other: 99. Doesn't know	1. Root 2. Flower 3. Fruit 4. Stem 5. Leaves 6. Whole plant 7. Other: 99. Doesn't know	1. Root 2. Flower 3. Fruit 4. Stem 5. Leaves 6. Whole plant 7. Other: 99. Doesn't know	1. Root 2. Flower 3. Fruit 4. Stem 5. Leaves 6. Whole plant 7. Other: 99. Doesn't know
c. Preparation of the remedy (<i>dried or fresh plant, quantity, mode of preparation</i>) 1. Infusion 2. Decoction 3. Maceration 4. Juice 5. Other: 99. Doesn't know			

403.	Who prepare remedies?
404.	Where do you find ingredients to prepare remedies?
405.	Where do you do the consultation?
406.	How many times do patients come in your consultation for epilepsy?
407.	Administration of the remedy: 408.a. What is the route of administration for the remedy? 408.b. Which quantity of remedy do you use? 408.c. How many times a day the patient should take treatment? 408.d. For how long do you prescribe the treatment?	1. Oral route 2. Topical administration (part of the body?) 3. Vapor bath 4. Inhalation 5. Other: 99. Doesn't know

409.	Do you prescribe a special diet to patients?	1. Yes 2. No
410.	Do you give some advice or precaution for use to patients?	1. Yes 2. No
411.	Did you ever note some side effects of the remedy?	1. Yes 2. No
PART 5. Perception of treatment		
501.	In general, the remedy you prescribe is an effective treatment?	1. Yes 2. No
502.	Do you think it's better to use plants, drugs or both to treat this disease? Why?
PART 6. Practical aspects		
601.	Do patients pay for the consultation and the treatment? If yes, how much in total? If no, why?	1. Yes 2. No.....
602.	Do you know a traditional healer (mau ya)?	1. Yes Name..... Address and reference: 2. No

Annexe 8. Liste des plantes identifiées à l'Herbier National de Trujillo, Pérou

Lista de plantas identificadas estudio PMTEP
Herbario Nacional de Trujillo - 6 y 7 de mayo de 2015
Eric Franck Rodriguez

Muestra	Nombre científico	Nombre vulgar	Clasificación
1EA001 1EA002 1EA003	<i>Oreopanax eriocephalus</i> Harms	« Maque maque »	<ul style="list-style-type: none"> • family: Araliaceae Juss. • genus: <i>Oreopanax</i> Decne. & Planch.
3EA005 3EA006 3EA007 3EA008	<i>Viola tricolor</i> L.	« Pensamientos »	<ul style="list-style-type: none"> • family: Violaceae Batsch • genus: <i>Viola</i> L.
4EA009 4EA010	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	« Romero »	<ul style="list-style-type: none"> • family: Lamiaceae Martinov • genus: <i>Rosmarinus</i> L.
5EA011 5EA012 5EA013	<i>Althaea</i> L.	« Malva genciana »	<ul style="list-style-type: none"> • family: Malvaceae Juss.
6EA014 6EA015 6EA016	<i>Gomphrena globosa</i> L.	« Siempre viva »	<ul style="list-style-type: none"> • family: Amaranthaceae Juss. • genus: <i>Gomphrena</i> L.
7EA017 7EA018 7EA019 7EA020 22EA049 22EA050 22EA051	<i>Matthiola incana</i> (L.) W.T. Aiton	« Alehly »	<ul style="list-style-type: none"> • family: Brassicaceae Burnett • genus: <i>Matthiola</i> W.T. Aiton
8EA021 8EA022 8EA023 20EA044 20EA045 20EA046 20EA047	<i>Sanguisorba minor</i> Scop.	« Pimpinella »	<ul style="list-style-type: none"> • family: Rosaceae Juss. • genus: <i>Sanguisorba</i> L.
9EA024 9EA025 14EA033 14EA034 14EA035	<i>Peperomia inaequalifolia</i> Ruiz & Pav.	« Contra yerba », « Congona »	<ul style="list-style-type: none"> • family: Piperaceae Giseke • genus: <i>Peperomia</i> Ruiz & Pav.
10EA026 10EA027 10EA028 23EA052	<i>Melissa officinalis</i> L.	« Toronjil »	<ul style="list-style-type: none"> • family: Lamiaceae Martinov • genus: <i>Melissa</i> L.
11EA029 11EA030	<i>Clinopodium sericeum</i> (C. Presl ex Benth.) Harley	« Mejorana »	<ul style="list-style-type: none"> • family: Lamiaceae Martinov • genus: <i>Clinopodium</i> L.
13EA032	<i>Taraxacum officinale</i> F.H. Wigg.	« Diente de leon »	<ul style="list-style-type: none"> • family: Asteraceae Bercht. & J. Presl • genus: <i>Taraxacum</i> F.H. Wigg.

Muestra	Nombre científico	Nombre vulgar	Clasificación
15EA036 15EA037 15EA038	<i>Cheilanthes myriophylla</i> Desv.	“Pena pena”	<ul style="list-style-type: none"> family: Pteridaceae E.D.M. Kirchn. genus: <i>Cheilanthes</i> Sw.
16EA039 16EA040	<i>Buddleja</i> L.	“Yerba del aire”, “Paja del aire”	<ul style="list-style-type: none"> order: Lamiales Bromhead family: Scrophulariaceae Juss.
17EA041	<i>Myristica fragrans</i> Houtt.	“Nuez moscada”	<ul style="list-style-type: none"> family: Myristicaceae R. Br. genus: <i>Myristica</i> Gronov.
18EA042 18EA043	<i>Cinchona officinalis</i>	“cascarilla”	<ul style="list-style-type: none"> family: Rubiaceae Juss. genus: <i>Cinchona</i> L.
21EA048	<i>Nectandra reticularis</i> Britton & P. Wilson	“Eshpingo”	<ul style="list-style-type: none"> family: Lauraceae Juss. genus: <i>Nectandra</i> Rol. ex Rottb.
24EA053 24EA054	<i>Schkuhria pinnata</i> (Lam.) Kuntze ex Thell.	« Canchalagua »	<ul style="list-style-type: none"> family: Asteraceae Bercht. & J. Presl genus: <i>Schkuhria</i> Roth
26EA056 26EA057	<i>Petroselinum sativum</i> Hoffm.	« Perejil »	<ul style="list-style-type: none"> family: Apiaceae Lindl. genus: <i>Petroselinum</i> Hill
29EA060 29EA061 29EA062 29EA063	<i>Valeriana</i> L.	« Raiz de valeriana »	<ul style="list-style-type: none"> family: Caprifoliaceae Juss.
30EA064	<i>Polypodium</i> L.	« Bejuco de montana »	<ul style="list-style-type: none"> family: Polypodiaceae J. Presl & C. Presl
31EA065 31EA066 31EA067 31EA068	<i>Juglans neotropica</i> Diels	« Nogal »	<ul style="list-style-type: none"> family: Juglandaceae DC. ex Perleb genus: <i>Juglans</i> L.
33EA071	<i>Nicotiana paniculata</i> L.		<ul style="list-style-type: none"> family: Solanaceae Juss. genus: <i>Nicotiana</i> L.
34EA072 34EA073	<i>Piper aduncum</i> L.		<ul style="list-style-type: none"> family: Piperaceae Giseke genus: <i>Piper</i> L.
35EA074 35EA075 35EA076	<i>Equisetum bogotense</i> Kunth	« Cola de caballo »	<ul style="list-style-type: none"> family: Equisetaceae Michx. ex DC. genus: <i>Equisetum</i> L.
36EA077 36EA078 36EA079	<i>Peperomia</i> Ruiz & Pav.	« Congona »	<ul style="list-style-type: none"> family: Piperaceae Giseke
37EA080 37EA081 37EA082 37EA083 37EA088	<i>Cuphea strigulosa</i> Kunth		<ul style="list-style-type: none"> family: Lythraceae J. St.-Hil. genus: <i>Cuphea</i> P. Browne
38EA084	<i>Annona cherimola</i> Mill.	« Chilimoya »	<ul style="list-style-type: none"> family: Annonaceae Juss. genus: <i>Annona</i> L.
39EA085	<i>Psidium guajava</i> L.	« Guajava »	<ul style="list-style-type: none"> family: Myrtaceae Juss. genus: <i>Psidium</i> L.
40EA089	<i>Passiflora edulis</i> Sims	« Maracuya »	<ul style="list-style-type: none"> family: Passifloraceae Juss. ex Roussel genus: <i>Passiflora</i> L.

Annexe 9. Echantillon d'herbier réalisé aux marchés de Chiclayo et Tumbes, Pérou

Muestra de herbario
Plantas usadas en el tratamiento de epilepsia

Fecha de realización	1 de marzo de 2015 / 24 de abril de 20145
Lugar de colecta	Mercado modelo (Chiclayo y Tumbes)
Fecha de colecta	27 de febrero de 2015 / 23 de abril de 2015

Oreopanax eriocephalus Harms 1895 ARALIACEAE
"maquimaqui"

Numero de muestra	Foto
1EA 001 1EA 002 1EA 003	

Viola tricolor L. 1753 VIOLACEAE “pensamientos”

Numero de muestra	Foto
3EA 005 3EA 006 3EA 007 3EA 008	 <p>The figure consists of three photographs of dried <i>Viola tricolor</i> plants, arranged vertically. Each plant is a small specimen with green leaves and yellow flowers with dark spots. The plants are laid out on a light-colored surface. The top photograph shows several plants, with one having a white tag labeled '3EA008'. The middle photograph shows a single plant with a white tag labeled '3EA005'. The bottom photograph shows several plants, with one having a white tag labeled '3EA007'. The plants are shown in various orientations, some with their stems and roots visible.</p>

Rosmarinus officinalis L. 1753 LAMIACEAE "romero"

Numero de muestra	Foto
4EA 009 4EA 010	

Althaea L. MALVACEAE “malva gentiana”

Numero de muestra	Foto
5EA 011 5EA 012 5EA 013	

Gomphrena globosa L. 1753 AMARANTHACEAE "siempre viva"

Numero de muestra	Foto
6EA 014 6EA 015 6EA 015	

Matthiola incana (L.) W.T. Aiton 1812 BRASSICACEAE
"alhelí", "alhelí blanco", "alelí"

Numero de muestra	Foto
7EA 017 7EA 018 7EA 019 7EA 020	 <p>The 'Foto' column contains four photographs of dried plant specimens of <i>Matthiola incana</i>. Each specimen is tied with a white string and has a small white tag attached. The specimens are arranged as follows: top-left shows a cluster of three stems with yellow flowers and a tag labeled '7EA 017'; top-right shows a single stem with yellow flowers and a tag labeled '7EA 018'; bottom-left shows a cluster of four stems with yellow flowers and a tag labeled '7EA 019'; bottom-right shows a single stem with yellow flowers and a tag labeled '7EA 020'. The plants have green stems and leaves, and clusters of small yellow flowers at the top.</p>

Sanguisorba minor Scopoli 1771 ROSACEAE "pimpinela",
"pimpinela menor"

Numero de muestra	Foto
8EA 021 8EA 022 8EA 023 20EA044 20EA045 20EA046	

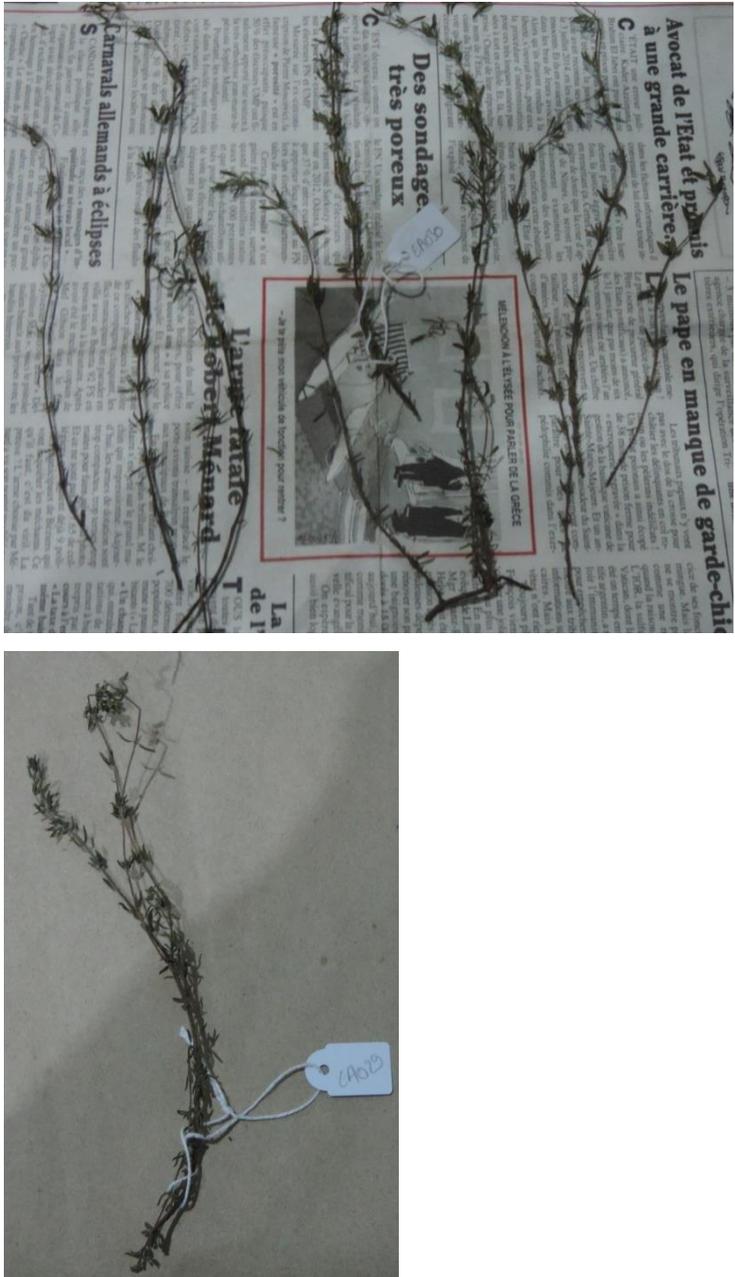
Peperomia inaequalifolia Ruiz & Pav. PIPERACEAE “contra yerba” “congona”

Numero de muestra	Foto
9EA 024 9EA 025	

Melissa officinalis L. LAMIACEAE « toronjil »

Numero de muestra	Foto
10EA 026 10EA 027 10EA 028	

Clinopodium sericeum (C. Presl ex Benth.) Harley LAMIACEAE
« mejorana »

Numero de muestra	Foto
11EA 029 11EA 030	

Cheilanthes myriophylla Desv. PTERIDACEAE « pena pena »

Numero de muestra	Foto
15EA036 15EA037 15EA038	

Buddleja sp. L. SCROPHULARIACEAE “yerba del aire”, “paja del aire”

16EA039



Myristica fragans Houtt. MYRISTICACEAE “nuez moscada”

17EA041



Cinchona officinalis L. RUBIACEAE “cascarilla”

18EA042
18EA043



Nectandra reticularis Britton & P. Wilson “eshpingo”

21EA048



Annexe 10. Formulaire de consentement des tradipraticiens, Tumbes, Pérou

Consentimiento Informado - Curanderos -

INTRODUCCIÓN Y PROPOSITO

Estamos invitándolos a participar en un estudio de investigación cuyo propósito es evaluar sobre los **conocimientos, prácticas y aptitudes de los pacientes con epilepsia y sobre el conocimiento del tratamiento alternativo de esta enfermedad tomando medicina tradicional a base de plantas**. Con este estudio se conocerá de manera clara como hace usted para curar a los pacientes. Este es un estudio realizado por profesionales de la **Universidad Peruana Cayetano Heredia en Tumbes** y el **Instituto de Neurología y Neuroepidemiología tropical de la Universidad de Limoges de Francia**. En este estudio participarán alrededor de 206 pacientes con epilepsia y curanderos. Usted no está obligado a participar en este estudio de investigación, su participación es completamente libre y voluntaria. Nosotros le proporcionaremos una copia de este documento.

PROCEDIMIENTOS

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre sus hábitos, el conocimiento sobre la enfermedad y los remedios que tiene usted la costumbre de preparar a los pacientes con convulsiones.

RIESGOS Y BENEFICIOS

Este estudio no implica riesgos mayores para usted, no les ocasionará gasto alguno. Este estudio permitirá que en un futuro pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.

CONFIDENCIALIDAD

La información del estudio será guardada con códigos y no con nombres y será manejada con confidencialidad. Los datos de este estudio solo estarán disponibles para los investigadores de este estudio, para la institución financiadora o para alguna supervisión autorizada. Todos los datos personales obtenidos serán almacenados en las oficinas de este estudio (en Tumbes). Sus nombres no serán publicados con los resultados de este estudio.

PREGUNTAS

La participación en este estudio de usted es voluntaria. Si ustedes tienen alguna pregunta sobre este estudio, por favor contacte al médico responsable del estudio en Tumbes Dra. Luz María Moyano (997595165 o 973822863). Si ustedes tienen alguna pregunta sobre los aspectos éticos de este estudio, o si ustedes piensan que han sido perjudicados o no se les ha tratado justamente por favor contacte al presidente del Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Dr. Freddy Canchihuaman Rivera, al teléfono 3190000 - anexo 2271.

Nombre del participante: _____ Firma: _____ Fecha: _____

Nombre del testigo: _____ Firma: _____ Fecha: _____
(Si el participante es iletrado)

Nombre del Investigador : _____ Firma: _____ Fecha: _____

Versión 2.0 13/04/2015



APROBADO

F. APROBACIÓN: 13/05/2015

Annexe 11. **Autorisation du comité d'éthique de l'université Cayetano Heredia, Pérou**



**UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA**

Vicerrectorado de Investigación
Dirección Universitaria de Investigación,
Ciencia y Tecnología - DUICT

CONSTANCIA 175 - 08- 15

El Presidente del Comité Institucional de Ética (CIE) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia hace constar que el proyecto de investigación señalado a continuación fue **APROBADO** por el Comité de Ética.

Título del Proyecto : **"Estudio piloto sobre uso de plantas medicinal en el Perú para el tratamiento de epilepsia"**

Código de inscripción : **64327**

Investigadores principales : **Luz María Moyano**

La aprobación incluyó los documentos finales descritos a continuación:

1. **Protocolo de investigación**, versión 2.0 de fecha 13 abril 2015.
2. **Consentimiento informado para curanderos**, versión 2.0 de fecha 13 abril 2015.
3. **Consentimiento informado para padres**, versión 2.0 de fecha 13 abril 2015.
4. **Consentimiento informado para adultos**, versión 2.0 de fecha 13 abril 2015.
5. **Asentimiento informado para menores entre 12 y 17 años**, versión 2.0 de fecha 13 abril 2015.
6. **Asentimiento informado para menores entre 7 y 11 años**, versión 2.0 de fecha 13 abril 2015.

La **APROBACIÓN** considera el cumplimiento de los estándares de la Universidad, los lineamientos Científicos y éticos, el balance riesgo/beneficio, la calificación del equipo investigador y la Confidencialidad de los datos, entre otros.

Cualquier enmienda, desviaciones, eventualidad deberá ser reportada de acuerdo a los plazos y normas establecidas. El investigador reportará cada **seis meses** el progreso del estudio y alcanzará un informe al término de éste. La aprobación tiene vigencia desde la emisión del presente documento hasta el **12 de mayo del 2016**. Los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Lima, 13 de mayo del 2015.

Fredy Canchihuamán Rivera, MD MPH PhD
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación

/jpr

Annexe 12. Autorisation éthique du Comité de Protection des Personnes, Limoges, France

Comité de Protection des Personnes
Sud-Ouest & Outre-Mer IV
CPP SOOM IV
LIMOGES

Présidente
DEMIOT Claire
Vice-Président
MALAUZAT Dominique
Trésorier
ESPIGAT Bernard
Secrétaire Général
DESFARGES-LACROIX Elisabeth

1^{er} collège
personnes qualifiées en recherche biomédicale, médecins généralistes, pharmaciens hospitaliers, infirmiers

BAHANS Claire (T)
BEDANE Christophe (T)
BURBAUD Francis (S)
DEMIOT Claire (T)
DESCUBES Marie-Pierre (T)
GIRARD Murielle (S)
MALARD-GASNIER Nathalie (S)
MARIE-DARAGON Armelle (T)
MEDREL-LACORRE Sandrine (S)
NICOT Philippe (T)
NUBUKPO Philippe (S)
PFENDER Elodie (S)
POSTIL Déborah (T)

2^{ème} collège
personnes qualifiées en éthique, psychologues, travailleurs sociaux, juristes, représentants d'associations et usagers

BLANQUET Geneviève (T)
DEMARTIAL Martine (T)
DESFARGES LACROIX Elisabeth (T)
ESPIGAT Bernard (S)
DUPONT Dalice (S)
FRUGIER Joël (S)
HABRIOUX Gérard (S)
JOUHANNEAUD Dominique (S)
LAROCHE Marie-France (S)
LEYMARIE Sophie (T)
MAGNE Marie-Françoise (T)
MALAUZAT Dominique (T)
MENIER Robert (T)

Secrétariat
COURIVAUD Cécile

☎ : 05.55.43.11.19
✉ : 05.55.43.10.27
cppsoom4@ch-esquirol-limoges.fr

copie

le 17 février 2015

Professeur Pierre-Marie PREUX
Institut d'Epidémiologie
et Neurologie Tropicale
Unité INSERM 1094 NET
Faculté de Médecine et de Pharmacie

Monsieur,

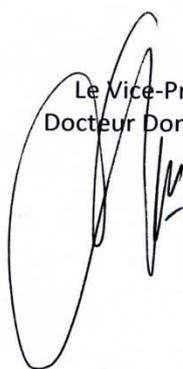
Vous nous avez sollicités à propos d'un projet intitulé «**Les plantes médicinales du PEROU utilisées dans le traitement de l'épilepsie**» et nous en accusons bonne réception en date du 23 janvier 2015.

Ce projet a été soumis aux membres du CPP, réuni en tant que comité d'éthique, lors de la réunion du 12 février 2015.

Cette étude ne soulève pas de problème éthique particulier et ne relève pas du domaine d'application de la réglementation régissant les recherches biomédicales, au sens de l'article L.1121-1-1 et de l'article R.1123-1.

Au cours de notre délibération a été évoquée la possibilité que soient brevetées diverses molécules utilisées dans le cadre des pratiques de soins traditionnels. Si cela s'avérait exact, un retour sur la propriété intellectuelle ainsi que sur les résultats financiers devra être prévu soit vers le chaman si celui-ci est clairement identifié soit au profit de la communauté dont il est issu conformément aux recommandations des organismes internationaux visant à prévenir le pillage des biens culturels.

Nous vous prions d'agréer, Monsieur, l'expression de nos salutations les meilleures,


Le Vice-Président du Comité,
Docteur Dominique MALAUZAT

Annexe 13. Liste des noms vernaculaires collectés dans les provinces de Champassak et Vientiane, Laos

Remèdes à base de plantes - épilepsie Février à juin 2017

Mau ya	Localisation (village / district / province)	Nom des plantes en Lao	Partie utilisée	Mode de préparation
2	Huaylao, Paksé, Champassak	1. ກົກເໝືອດປາຊິວ	Ecorce	Ecorces fraîches utilisées en décoction
		2. ເໝືອດແອ	Ecorce	
3	Dongkalong, Paksé, Champassak	3. ຫວ້ານ	Tubercule	En diffusion, en sauna
5	Farnгдаeng, Phonthong, Champassak	4. ໝາກເຂືອບ້າ	Fruit	Faire sécher et prendre 1gr de chaque plante. Mélange avec des crânes de porc et humain broyés : le tout est mis dans un tissu blanc puis bouilli
		5. ຮາກກະສັດ	Racine	
		6. ຫົວພັນມະຫາ	Racine	
6	Songkhone, Phonthong, Champassak	7. ຕົງອ່າງດໍາ	Feuilles et tiges	Faire bouillir les plantes puis boire la décoction Mastiquer les feuilles avec du bicarbonate
		8. ພົນແສນຫ້າ	Feuilles et tiges	
		9. ໄຟເດືອນຫ້າ	Feuilles et tiges	
		10. ໜາວເດືອນຫົກ	Feuilles et tiges	
		11. ກົກອຽນອ່າຂາວ-ແດງ	Feuilles et tiges	
7	Nonxay, Bachieng, Champassak	12. ກົກເຂືອບ້າ	Racine	Faire bouillir les racines et les appliquer sur la tête Broyer les crânes de porc et d'humain et les faire bouillir puis les prendre en décoction
		13. ໝາກງ່າ, ໝາກກະເບົາຫິນ, ໄຂ່ຫ່າງນ້ຳ, ໝາກກະບ້າ	Fruits	
8	Nongphad, Champassak, Champassak	14. Calotropis gigantea	Feuilles, racines, fleurs, fruits	Plantes fraîches ou sèches en décoction
9	Nongphad, Champassak, Champassak	15. ຕຸ່ມກາເຄືອ	Racine	Plantes fraîches ou sèches en décoction
		16. ຂີ່ມິນເຄືອ	Racine	
		17. ເຄືອໜາວ	Tige	
		18. ຢານາງໜານ້ອຍ	Racine	
11	Nongsa, Champassak, Champassak	19. ຮາກເຂັມຂາວ	Racine	Plantes fraîches ou sèches pilées au portier puis décoction
		20. ຮາກໜາວ	Racine	
		21. ເຄືອໜາວເດືອນຫ້າ	Racine	
		22. ຮາກພະຍາຫຍ້າ	Racine	
		23. ຮາກໜາມຄອມ	Racine	
		24. ຮາກຕັນຕີບ	Racine	

12	Nongsa, Champassak, Champassak	25. <i>Calotropis gigantea</i>	Racine	Racines fraîches ou sèches : prendre 1 gr de racine pour 3-4 L d'eau et faire bouillir
13	Soukhuma, Soukhuma, Champassak	26. ເຄືອ້ວນໝູ	Fruit	Plantes fraîches en décoction
		27. ແກນກະຖິນນ້ອຍ	Racine	
14	Sarmyaek, Soukhuma, Champassak	28. ເຄືອຈານ	Tige	Plantes fraîches en décoction
		29. ເຄືອຂີ້ອົ່ນ	Tige	
		30. ເຄືອເອ້ນອ່ອນ-ເຄືອເອ້ນອ່າ	Tige	
15	Bok, Soukhuma, Champassak	31. ອ້ອຍຄຳ	Tige	Prendre 9-10 cannes à sucre et les brûler dans le feu (lors des funérailles) : les mettre dans un sac blanc puis mélange avec les crânes puis bouilli
16	Soukhuma-tai, Soukhuma, Champassak	32. ມວ່ງຊຸ່ມ	Racine	Prendre 3 racines de chaque plante fraîche et faire en décoction
		33. ໜາມສາມພັນຕາ	Racine	
		34. ໜາມແຂງ	Racine	
		35. ປະດົງເຄາະ	Racine	
		36. ຫຍ້າແຫບໝູ	Racine	
		37. ຫຍ້າຫລັບລືມ	Racine	
		38. ຫຍ້າຍຸບຍອ່ມ	Racine	
		39. ໃບໝາກນາວ	Fruit	Bains de vapeur
		40. ໃບໜາດ	Fruit	
		41. ໃບໝາກຂາມ	Fruit	
		42. ຂີ້ມິນຂື້ນ	Fruit	
		43. ໃບຄັນທະລົດ	Fruit	
17	Soukhuma-nuea, oukhuma, Champassak	44. ເຄືອ້ວນໝູ	Racine	« Brûler » les plantes puis les mélanger avec de l'eau
		45. ໜາກບ້າໃຫ່ຍ	Racine	
		46. ຫົວພັນມະຫາ	Racine	
		47. ເຄືອບ້າ	Racine	
		48. ໃບໝາກແສງບ້າ	Graine	
18	Soukhuma-nuea, oukhuma, Champassak	49. ໜາກບ້າ	?	Macération
		50. ງິວດຳຈັນທອງ	Tige	
		51. ປະດົງເລືອດ	Tige	
20	Vern, Mounlapamok, Champassak	52. ເຄືອອີຖົກ	Tige	Tiges sèches en décoction
		53. ເໝືອດລົງກົດ	Tige	
		54. ຢາຫົວ	Tige	
		55. ອ້ອຍດຳ	Tige	
		56. ຟາງແດງ	Tige	

23	Huaykarng thark-you, Khong, Champassak	57. ຮາກຜັກອີເລີດ	Racine	Il sait quelles plantes peuvent traiter l'épilepsie mais il n'a jamais préparé lui-même
		58. ເຄືອອີຖຶກ	Racine	
		59. ຫຍ້າແຫບໝູ	Racine	
25	Kaden, Khong, Champassak	60. ໃບໜາດ	Feuilles	En bains de vapeur
		61. ໃບໝາກກ້ຽງ	Feuilles	
		62. ໃບຂີ້ຫູດ	Feuilles	
		63. ໃບໝາກນາວ	Feuilles	
		64. ຫົວຂີງ	Feuilles	
		65. ໃບໝາກສະເວີ	Feuilles	
		66. ຫົວຂ່າ	Feuilles	
		67. ຫົວສີໄຄ	Feuilles	
		68. ຫວ່ານໄພ	Feuilles	
		69. ໃບຜິເສືອ	Feuilles	
		70. ໃບອີຕູນາ	Feuilles	
26	Karng, Paksé, Champassak	71. ກົກແສງກິນໃບ	Feuilles	En décoction et en sauna
		72. ກົກບິຂົນ	Tige	
		73. ຜັກດ່ານິນ	Tige	
28	Nakhom, Nasaithong, Vientiane	74. ກົກສອງຜ້າ	Tige	Plantes fraîches en décoction
		75. ໝາກບ້າ	Fruit et tige	
Vendeur 16	Latkhay, Xaythany, Vientiane	76. ມູຈົວ	Racine et tige	Bien laver les plantes, sécher et faire bouillir
		77. ຢາບໍ່ເຖົ້າບໍ່ແກ່	Racine	
Vendeur 15	Phomsawang, Chanthabulee, Vientiane	78. ໄມ້ເກົ້າຊັນ	Tige	Bien laver et couper les plantes en petits morceaux et les mélanger : pour les hommes, il faut utiliser 7 kab de chaque plante et moins pour les femmes (10 kab = 100 g)
		79. ຊາຊົງ	Feuilles	
		80. ອ້ອຍສາມສວນ	Tige	
		81. ດົງເກົ້າ	Tige	
		82. ດົງດາ	Fleurs	
		83. ຊາຊົວ	?	
		84. ດົງບ່າໃບ	?	
		85. ຈາດູ	?	
		86. ດົວເຍັນດົງ	?	
87. ເຕີນດົງດູ່	?			

Annexe 14. Echantillon d'herbier réalisé au Khuan Din Market (Vientiane) et dans la province de Champassak

Echantillon	Lieu de collecte	Nom vernaculaire	Nom latin	Photo
EA 001	Marché de Vientiane Talat sao	Dong da (écorce)	Non déterminé	
EA 002	Marché de Vientiane Talat sao	Xa xong (feuilles)	Non déterminé	
EA 003	Marché de Vientiane Talat sao	Ja xua (rhizome)	Non déterminé	
EA 004	Marché de Vientiane Talat sao	Dong Kao (écorce)	Non déterminé	

Echantillon	Lieu de collecte	Nom vernaculaire	Nom latin	Photo
EA 005	Marché de Vientiane Talat sao	Non déterminé	Non déterminé	
EA 006	District de Soukhouma, Province de Champassak	In ha (tige)	Non déterminé	
EA 007	District de Mounlapamok, Province de Champassak	Hoidam (écorce)	Non déterminé	
EA 008	District de Mounlapamok, Province de Champassak	Ahan deng (écorce)	Non déterminé	

Echantillon	Lieu de collecte	Nom vernaculaire	Nom latin	Photo
EA 009	District de Mounlapamok, Province de Champassak	Itak (écorce)	Non déterminé	
EA 010	District de Mounlapamok, Province de Champassak	Mahonot (écorce)	Non déterminé	
EA 011	District de Mounlapamok, Province de Champassak	Yahava (écorce)	Non déterminé	

Echantillon	Lieu de collecte	Nom vernaculaire	Nom latin	Photo
EA 012	Marché de Vientiane Khuan din	Non déterminé (feuilles)	Non déterminé	
EA 013	Marché de Vientiane Khuan din	Non déterminé (racines)	Non déterminé	

Echantillon	Lieu de collecte	Nom vernaculaire	Nom latin	Photo
EA 014	Marché de Vientiane Khuan din	Padongham (écorce)	Non déterminé	
EA 015	District de Champassak, Province de Champassak	Dok huk (feuilles et fleurs)	<i>Calotropis gigantea</i>	



Lao People's Democratic Republic
Peace Independence Democracy Unity Prosperity
===== 000 =====

Ministry of Health
National Institute of Public Health
National Ethics Committee
For Health Research (NECHR)

No. 033 NIOPH/NECHR

Approval Notice

Dr Emilie Auditeau
Email : emilie.auditeua@gmail.com
Phone: +85620 77811157

RE: " EVALUATION OF MEDICINAL PLANTS USE IN THE CARE OF PEOPLE WITH EPILEPSY (PWE) IN 3 AREAS OF LAOS "

Dear Dr Emilie Auditeau,

Members of the Ethics Committee of the Lao People's Democratic Republic (PDR) have reviewed and approved your research.

Please note the following information about your approved research protocol:

Approval period: April 2016 – April 2017

Approved Subject Enrollment: 80

Sponsor: UMR 1094 Inserm Tropical Neuroepidemiology University of Limoges

Implementing Panel/Project Investigator: Dr Emilie Auditeau

Please note that the Ethics Committee reserves the right to ask for further questions, seek additional or monitor the conduct of your research and consent process.

Vientiane Capital. 28 APR 2016
Director General
National Institute of Public Health



ຮອງສາດສະດາຈາກ ດຣ ກອງຊັບ ອັກຄະວິຈ
Assoc Prof Dr Kongsap AKKHAVONG

Annexe 16. Documents à fournir dans le cadre de l'Accès aux Ressources génétiques et connaissances traditionnelles

MINISTERE DU CADRE DE VIE ET DU DEVELOPPEMENT DURABLE MINISTERE DE L'AGRICULTURE, DE L'ELEVAGE ET DE LA PECHE

DIRECTION GENERALE DES EAUX, FORETS ET CHASSE DIRECTION GENERALE DE L'INSTITUT NATIONAL DES RECHERCHES AGRICOLES

**ACCES AUX RESSOURCES GENETIQUES ET AUX
CONNAISSANCES TRADITIONNELLES ASSOCIEES ET
PARTAGE JUSTE ET EQUITABLE DES AVANTAGES
DECOULANT DE LEUR UTILISATION (APA)**

FORMULAIRE DE DEMANDE DE PERMIS D'ACCES AUX RESSOURCES
GENETIQUES OU AUX CONNAISSANCES TRADITIONNELLES ASSOCIEES

BUT DE LA RECHERCHE :

NUMERO DE LA DEMANDE :

DATE DE LA DEMANDE :

DEMANDEUR :

DEMANDE DE PERMIS D'ACCES AUX RESSOURCES GENETIQUES ET/OU AUX CONNAISSANCES TRADITIONNELLES ASSOCIEES POUR UTILISATION¹

VEUILLEZ NOTER QUE CE FORMULAIRE DE DEMANDE, SI IL EST APPROUVE, DEVIENT UNE PARTIE INTEGRANTE DE L'ACCORD DE BASE SUR L'APA² REGISSANT L'ACCES ET L'UTILISATION DE SON OBJET. SOYEZ AUSSI SPECIFIQUE ET PRECIS QUE POSSIBLE.

LISTE DE VERIFICATION

Vous devrez fournir :

Un accord sur l'APA est joint à cette demande (voir note 2)	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
Un reçu de paiement joint à cette demande le cas échéant	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
Une demande de permis d'exportation, le cas échéant.	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>

TYPE DE PERMIS DEMANDE (Cocher les cases correspondantes)

Permis pour l'utilisation de:

Ressources Génétiques

CT associées aux Ressources Génétiques

But

Non-commercial

Commercial ou potentiellement commercial

Et exportation

¹ **Utilisation des ressources génétiques:** Dans ce contexte, l'utilisation signifie mener la recherche et/ou le développement sur les composés génétiques et/ou biochimiques des ressources génétiques, y compris par l'application de la biotechnologie telle que définie à l'article 2 de la Convention sur la diversité biologique

² **L'accord sur l'APA** énonce les obligations fondamentales entre le FOURNISSEUR et l'utilisateur BENEFICIAIRE des ressources génétiques et des connaissances traditionnelles associées pour l'utilisation décrite dans le formulaire de demande seulement. Il affirme l'objet et le contenu du projet et comprend, entre autres, les engagements en ce qui concerne le partage des avantages monétaires et non monétaires (accord de partage des avantages), ainsi qu'il interdit expressément toute forme d'utilisation non décrite dans l'accord de base sur l'APA. Notez également que le formulaire de demande et l'accord de base sur l'APA feront partie du permis final ou son équivalent et sera joint à ce permis

I. DEMANDEUR			
PERSONNE MORALE (Institution ou Organisme)		PERSONNE PHYSIQUE	
Dénomination:	Logo	Nom	AFFI dénomination de la personne morale d'affiliation (le cas échéant)
Numéro d'enregistrement ou les détails de l'établissement compris le pays		Adresse complète, Tel, Fax, Email, Web, adresse Postale, Adresse Physique etc.	Personne à contacter
Siège Social Adresse (Adresse complète, Tel, Fax, Email, Web, adresse Postale, Adresse Physique etc.)			Adresse complète, Tel, Fax, Email, Web, adresse Postale, Adresse Physique etc.
Représenté par : (N° de la pièce d'identité (Joindre une copie certifiée))	Nom et Prénom		
	En qualité de		
	Adresse complète, Tel, Fax, Email, Web...		
Nom et coordonnées des personnes qui dirigent le projet		Nom et coordonnées des personnes qui dirigent le projet	
Nom et coordonnées des autres collaborateurs		Nom et coordonnées des autres collaborateurs	
Coordonnées des partenaires		Coordonnées des partenaires (financiers et techniques) étrangers	
II. LE PROJET³			
Titre du projet			
Résumé du projet	Contexte/justification du projet, méthodes de recherche (Quoi? Comment? Avec qui?)		
Le contenu du projet est-il confidentiel?			
Partenaires⁴ et leur rôle	Fournir les détails sur les fonctions et la nature de la contribution des partenaires		

³ Joindre le document complet du projet.

⁴ La participation des partenaires nationaux dans le projet peut être requise.

Période et durée du projet	Du	Au		
Calendrier d'exécution des phases et étapes respectives du projet ⁵	A joindre en annexe du présent formulaire de demande			
Lieu de collecte des échantillons et des CTA	Localisation/s			
	Latitude/Longitude			
	Carte de localisation jointe			
Fréquence d'accès avec indication des étapes	Avez-vous l'intention de recueillir à nouveau les échantillons et les CTA à cet endroit?	Oui	Non	
	Si oui quand et fréquence de collecte :			
	Etapes d'accès à la ressource			
Fournisseur d'accès	Inscrire le nom de chaque fournisseur d'accès et fournir une copie de l'autorisation écrite d'accès aux ressources génétiques et aux CTA pour leur utilisation provenant de chaque fournisseur d'accès			
	Fournisseur d'accès: (Autorisation écrite jointe)			
Quantité de ressources biologiques et utilisation prévue	No m usuel	Taxon. (au niveau taxonomique le plus spécifique connu)	Quantité/Nombre/ Volume	Utilisation prévue
Connaissances Traditionnelles Associées	Identification de la/des communauté(s)			
	Type de connaissance (ex. les propriétés des ressources génétiques; et/ou le type d'application (ex. crème, thé))			
	Décrivez l'utilisation prévue: Identifiez l'utilisation (le cas échéant) qui est proposée d'être faite.			
Accords avec les communautés locales	S'il existe déjà un accord, en fournir une copie. L'information confidentielle pourra être rayée.			

Je suis autorisé(e) à faire cette déclaration au nom et pour le compte de [insérer la personne morale] (si le demandeur est une personne morale)

Date

Nom

Signature

et

Cachet

⁵ Remarque : Important pour l'identification de la phase de commercialisation/phase de développement commercial.

NOTES EXPLICATIVES POUR REMPLIR LE FORMULAIRE

Utilisation

Dans ce contexte, le terme **utilisation** signifie mener la recherche et/ou le développement sur la génétique et/ou la composition biochimique des ressources génétiques, y compris au moyen de l'application de la biotechnologie telle que définie à l'article 2 de la Convention sur la Diversité Biologique.

But

But Non-Commercial : les ressources biologiques échantillonnées et/ou les CT associées ne seront pas utilisées pour les recherches et/ou le développement pour des buts commerciaux ou potentiellement commerciaux.

But Commercial ou potentiellement Commercial : les ressources biologiques échantillonnées et/ou les CT associées doivent être utilisées pour la recherche et/ou le développement d'une application potentiellement commerciale (ex. pharmaceutique, agricole, industrielle ou autre – telle que le dépistage de bio activité)

Autorisation écrite du fournisseur d'accès

Conformément à la législation nationale ou des exigences règlementaires, une autorisation écrite du fournisseur d'accès à la ressource biologique et/ou à la connaissance traditionnelle associée est requise (ex. propriétaires fonciers privés, communautés autochtones et locales là où ils sont détenteurs, propriétaires, gestionnaires ou gardiens des ressources biologiques et/ou connaissance traditionnelle associée aux ressources biologiques pour leur utilisation).

Accord de Principe sur l'APA à but non commercial OU potentiellement commercial/commercial

Les Accords de Principe sur l'APA pour les buts non commerciaux OU potentiellement commerciaux/commerciaux énoncent les obligations fondamentales entre le FOURNISSEUR et le DEMANDEUR de matériel(s) qui seront accessibles. Ils affirment le but de l'utilisation de la ressource biologique et/ou de la CT associée et incluent entre autres, les engagements en ce qui concerne le partage des avantages monétaires et non monétaires (accords de partage des avantages), ainsi qu'informer les autorités concernées en cas de changement d'intention (i.e. de la finalité non commerciale à la finalité commerciale) et remplir une nouvelle demande d'obtention du permis d'utilisation des ressources biologiques et/ou des CT associées à but commercial ou potentiellement commercial. A la place de l'Accord de Principe sur l'APA, une déclaration solennelle pourra être utilisée si le système national le permet pour la délivrance une déclaration solennelle (Voir Les lignes directrices P...). Voir les différents modèles d'Accords de Principe sur l'APA en cas d'utilisation des ressources biologiques et des connaissances traditionnelles associées pour les buts non commerciaux ou commerciaux/potentiellement commerciaux.

Exportation des échantillon/permis d'exportation

Les demandeurs qui prévoient d'exporter des échantillons doivent obtenir un permis conformément au droit national et international et/ou aux exigences règlementaires [insérer le lien/la référence au système d'autorisation existant ou se référer au modèle de licence d'exportation]

Frais de demande

Des frais de demande correspondant aux coûts administratifs dont le montant est fixé par l'administration en charge des forêts peuvent être demandés à l'utilisateur.

Lesdits frais peuvent être annulés ou réduits ce qui concerne les demandes de permis à but non commercial.

Partenaires financiers et techniques étrangers ou nationaux

Les partenaires financiers et techniques sont les institutions ou personnes qui soutiennent le projet financièrement ou en nature. Il peut s'agir notamment d'organismes de financement ou de fondations.

Annexe 17. Appel à projet Région

“Optimisation de la prise en charge des patients épileptiques : Etude pharmaco chimique des molécules à activité anti-convulsivante issues de plantes médicinales tropicales »

Thématique : Santé et Ressources Naturelles – Médecine personnalisée

Projet de recherche fondamentale – Durée : 3 ans

Responsables scientifiques du projet :

Pr Preux, MD, PhD, HDR, Neuroépidémiologiste, Directeur de l’Institut de NeuroEpidémiologie Tropicale, UMR-S 1094.

Dr Ratsimbazafy, PhD, HDR, Pharmacienne, responsable du service Pharmacie de l’Hôpital Dupuytren, UMR-S 1094.

Institut de Rattachement : GEIST (Génomique, Environnement, Immunité, Santé et Thérapeutiques).

Laboratoire/équipe porteuse :

UMR-S INSERM 1094, NeuroEpidémiologie Tropicale, Faculté de Médecine, 2 rue du Docteur Marcland, Limoges, France.

Equipes impliquées :

- Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles, Faculté de Pharmacie, 2 rue du docteur Marcland, Limoges, France. (Responsable : Pr Lengo Mambu).
- UMR 152 IRD-UPS : Pharma-Dev. Pharmacochimie et Pharmacologie pour le Développement, Université Paul Sabatier, 35 chemin des Maraîchers, 31062 Toulouse. (Dr Bourdy).
- IFMT (Institut de la francophonie pour la Médecine Tropicale), BP 9519, Vientiane, Laos. (Dr Chivorakoun et Dr Somchit).

Description du projet

L'objectif principal de ce projet est de mettre en évidence l'activité anticonvulsivante et/ou antiépileptique d'espèces végétales sélectionnées, largement utilisées en médecine traditionnelle, puis d'isoler leurs principes actifs, afin de proposer des nouvelles pistes de traitement pour la prise en charge de l'épilepsie. En effet, le développement d'un nouveau médicament, l'association de traitements complémentaires agissant en synergie avec les molécules existantes, ou encore la mise en place des traitements personnalisés selon les différents types d'épilepsie, permettrait d'optimiser la prise en charge de cette pathologie en augmentant les ressources thérapeutiques à disposition.

Les objectifs spécifiques se déclinent en plusieurs étapes :

1) Une première sélection de taxons pertinents, par le biais d'une revue bibliographique exhaustive.

Cette étape consiste à réaliser une revue critique exhaustive de la littérature concernant les espèces végétales ayant un usage ethnopharmacologique comme anti convulsivantes et/ou anti épileptiques, afin de proposer un état de l'art dans ce domaine. Cette étude a déjà été réalisée dans le cadre d'un travail de Master 1 (Auditeau E., en cours de rédaction). Une étude bibliographique a été faite à partir de quatre bases de données : Pubmed, Science direct, Refdoc et la base de l'Institut d'Epidémiologie neurologique et de Neurologie Tropicale, selon les combinaisons de mots clés suivantes ; « epilepsy and medicinal plants », « epilepsy and tropical plants », « epilepsy and herbal medicine ». Cette recherche a été faite sans limite de date et en trois langues ; anglais, français et espagnol. Sur les 800 références répertoriées, 148 ont été retenues, après sélection sur la base de la lecture du titre, du résumé puis de la totalité de la publication selon les critères suivants : études menées à partir de plantes provenant de la zone tropicale et sub-tropicale, identification et authentification de l'espèce certifiée par des botanistes, avec dépôt des échantillons dans un herbarium. Lors de cette étude, 365 espèces différentes utilisées en médecine traditionnelle dans le traitement de l'épilepsie (ou contre les convulsions) ont été dénombrées, et

556 citations d'usage relevées. L'Inde est le pays pour lequel le nombre de citations d'usage anti-épileptique est le plus élevé (273) représentant près de 50 % des citations et correspondant à 147 espèces différentes. Viennent ensuite la Tanzanie avec 81 espèces citées (environ 15 %) et Belize en Amérique Centrale avec 30 citations d'espèce (5 %). Sur ces 365 espèces, certaines bénéficient d'une forte convergence d'usage : le rhizome d'*Acorus calamus*, les racines d'*Asparagus racemosus* sont utilisés dans plusieurs régions de l'Inde, les feuilles de *Bacopa monnieri* ont également une ample distribution d'usage (Inde, Egypte), ainsi que la plante entière de *Cynodon dactylon* largement utilisée en Inde et au Nigeria. En ce qui concerne l'évaluation pharmacologique de ces espèces, seulement 29 taxons (8 %) ont été soumis à des tests sur des modèles *in vivo* et/ou *in vitro* pertinents visant à évaluer leurs propriétés anti-convulsivantes. Cette étape permet de faire une première sélection de taxons qui apparaissent intéressants pour une évaluation ultérieure.

2) La réalisation d'une enquête ethnopharmacologique quantitative dans un pays où l'épilepsie est un problème de Santé Publique de par le déficit de traitement (plus de 80 % de treatment gap au Laos).

Au Laos, la prévalence de l'épilepsie est de 7,7 pour 1000 habitants d'après une étude porte-à-porte menée en 2003 dans 8 villages sélectionnées par randomisation du district de Hinheub, utilisant des questionnaires validés internationalement et standardisés (D.-S. Tran et al., 2006). Une enquête sera menée, en collaboration avec des médecins neurologues laotiens de l'Institut de la Francophonie pour la Médecine Tropicale (Dr Somchit) et en collaboration avec l'UMR 152-IRD-UPS qui travaille déjà en partenariat avec le Laos sur des thématiques de recherches proches, liées à l'évaluation des pharmacopées locales⁶, et en accord avec les règles régissant l'accès à la biodiversité et la formulation de questionnaires dans ce pays⁷. Cette étude observationnelle aura pour objectifs :

- De répertorier les traitements mis en place dans les dispensaires et hôpitaux locaux qui s'appuient sur un usage de la médecine traditionnelle et conventionnelle, et définir leur contexte d'usage.
- D'identifier et collecter les espèces utilisées en quantité suffisante pour préparer des extraits qui seront soumis à évaluation pharmacologique.

Les données obtenues par cette approche d'ethnopharmacologie quantitative, en particulier le recours aux remèdes végétaux traditionnels, seront analysés par le biais d'outils statistiques pertinents (2).

Ces deux approches conjointes, bibliographique et de terrain permettront de sélectionner les espèces à fort potentiel pour étude pharmacologique ultérieure. Les critères de sélection retenus seront des critères de convergence d'usage (bibliographie) et de validation d'usage *in situ* au Laos. Au total, dix espèces à forte convergence d'usage et/ou validation *in situ* seront retenues.

3) L'évaluation pharmacologique et la recherche de molécules actives.

Les extraits de plantes sélectionnées seront préparés selon le mode de préparation traditionnel d'une part (extraits aqueux) et sous forme d'extraits organiques d'autre part (dichlorométhane et méthanol). A partir des différents extraits obtenus, une première évaluation pharmacologique de l'activité anti-épileptique sera réalisée sur un modèle d'épilepsie *in vitro* reconnu et pertinent, pour l'évaluation des mélanges complexes que sont les extraits de plantes. Ce test se base sur des stimulations tétaniques répétées de coupes de cortex piriforme et au niveau de l'hippocampe (M. L. Raza, Zeeshan, Ahmad, Shaheen, & Simjee, 2010). Les extraits de plantes présentant une efficacité *in vitro*, seront ensuite évalués *in vivo*, en utilisant deux modèles de référence ; le maximal electroshock seizure (Löscher, 2011; Rogawski, 2006) et une induction chimique des crises d'épilepsie par le pentenyl tetrazole (4–6).

⁶ En collaboration avec l'UMR 152 et la Faculté de pharmacie de Vientiane (Université Nationale du Laos), l'Institut de Neuroépidémiologie tropicale et l'Institut de la Francophonie pour la Médecine Tropicale. De plus, la collaboration avec les neurologues laotiens nous permettra d'avoir un accès au terrain. En particulier nous travaillerons avec le Dr Chivorakoun, laotienne, doctorante de l'U1094. Son travail concerne une nouvelle stratégie d'intervention sur l'épilepsie.

⁷ Les lois régissant l'accès à la biodiversité (Rio, 1992, Nagoya) seront respectées, ainsi que les règles liées à l'administration de questionnaires et l'enregistrement de données (demande d'informant, consensus, etc.).

La séparation des composés par des techniques chromatographiques adaptées de fractionnement, de purification et d'isolement sera réalisée pour les extraits les plus actifs sur modèles *in vivo*, afin de mettre en évidence les molécules actives, première étape du développement d'un nouveau traitement.

Enfin, une approche géographique sera retenue afin de localiser les endroits où la récolte de plantes en quantité nécessaire sera effectuée, en fonction des ressources naturelles.

Pluridisciplinarité

Cette étude est un travail de nature non seulement pluridisciplinaire, mais aussi fortement interdisciplinaire : en effet, seule une forte interaction entre neurologues, ethnopharmacologues, chimistes des produits naturels et pharmacologues, permettra d'obtenir des résultats consistants, et intéressants au niveau fondamental et appliqué.

Dans ce projet, la neurologie clinique permet d'appréhender non seulement les mécanismes physiologiques en œuvre dans les crises épileptiques, mais aussi permet de caractériser les différentes crises, leur survenue, souvent étroitement liées à un environnement spécifique, et particulières à l'individu. Cet aspect du projet sera étudié au sein de l'IENT. L'ethnopharmacologie, basée sur l'étude de la médecine traditionnelle et des traitements qu'elle propose, en lien avec l'épidémiologie, est source de nouveaux paradigmes thérapeutiques, qui seront validés par les méthodes phytochimiques et pharmacologiques. Les enquêtes ethnopharmacologiques seront menées sous la responsabilité de l'UMR 152, et la partie concernant l'étude chimique des espèces végétales sélectionnées sera effectuée au sein du Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles.

Impact régional et sociétal

L'épilepsie est une maladie neurologique majeure caractérisée par des crises récurrentes, invalidantes qui résultent de l'hyper-synchronisation et l'hyper-activation soudaine et transitoire d'un groupe de neurones cérébraux. Les décharges neuronales se manifestent par des signes cliniques tels qu'une perte brutale de conscience, des phénomènes moteurs (mouvements involontaires des membres, du visage), de phénomènes sensitifs (fourmillements, engourdissements) et sensoriels (modification des perceptions visuelles, auditives, gustatives). On retrouve également des manifestations végétatives (telles que hoquets, salivation, éructations) et psychiques. Seule la répétition des crises épileptiques, chez un même patient, durant plusieurs années, constitue l'épilepsie qui est une affection chronique. Les crises épileptiques sont la conjonction de facteurs génétiques et de facteurs acquis depuis la vie fœtale. La prédisposition génétique est responsable de la survenue de crises généralisées qui se produisent en dehors de toute lésion cérébrale acquise ; ce sont les crises d'épilepsie dites idiopathiques ou cryptogéniques. Les facteurs acquis sont extrêmement variés ; toute agression cérébrale peut être à l'origine de cicatrices cérébrales. Une zone plus ou moins étendue du cortex cérébral sera lésée et présentera une hypersensibilité à divers facteurs : c'est la zone épileptogène. Les agressions du cerveau peuvent être d'origines multiples ; infectieuses, tumorales, toxiques, traumatiques, vasculaires. Chaque épilepsie est un cas particulier ; selon sa cause, l'âge auquel sont apparues les crises, leur type, leur fréquence, leur intensité, leur horaire, leur sensibilité au traitement et leur évolution. Il n'y a pas une épilepsie mais des épilepsies d'où l'intérêt d'identifier la cause de la crise avant de mettre en route un traitement, et d'aller vers une médecine individuelle et personnalisée.

Dans le monde, environ 70 millions de personnes sont atteintes d'épilepsie (Ngugi et al., 2010a). Beaucoup de cas d'épilepsie pharmacorésistante ont été décrits (M. Raza et al., 2001) ; les traitements antiépileptiques sont efficaces chez environ 50 % des patients. De plus, la prise d'antiépileptiques est associée à de nombreux effets indésirables : des troubles comportementaux et cognitifs notamment, et pour certaines molécules un risque de tératogénicité. Les anti-épileptiques ne constituent pas un traitement curatif, mais symptomatique, et nécessitent le plus souvent une prise médicamenteuse pour de longues périodes voire à vie avec tous les effets indésirables que cela implique. Il est donc important de chercher de nouvelles molécules actives pouvant être sources de médicaments anti-épileptiques ou pouvant potentialiser l'action de médicaments anti-épileptiques existants. En effet, 80% des épilepsies nécessitent un traitement médicamenteux et, si les crises sont non traitées, elles peuvent s'aggraver (M. L. Raza et al., 2010).

Les médecines traditionnelles et leurs pharmacopées ont été, et sont toujours, sources de (nouvelles) molécules aux effets thérapeutiques reconnus, utilisées dans la pratique médicale occidentale.

Un des meilleurs exemples est la découverte d'espèces végétales et le développement de médicaments à partir de composés actifs, la quinine et l'artémisine, dans le traitement du paludisme. L'écorce de *Cinchona officinalis* était utilisée par les tradipraticiens d'Amazonie contre la fièvre. La quinine a été isolée suite à ces observations et constitue la molécule de base pour la synthèse des médicaments anti-paludiques, la chloroquine et la méfloquine (9). De même, l'artémisine a été découverte en 1971 par des scientifiques chinois, à partir d'anciens textes de la Médecine Chinoise Traditionnelle dans lesquels l'usage des feuilles d'*Artemisia annua* était rapporté (10). Les dérivés de

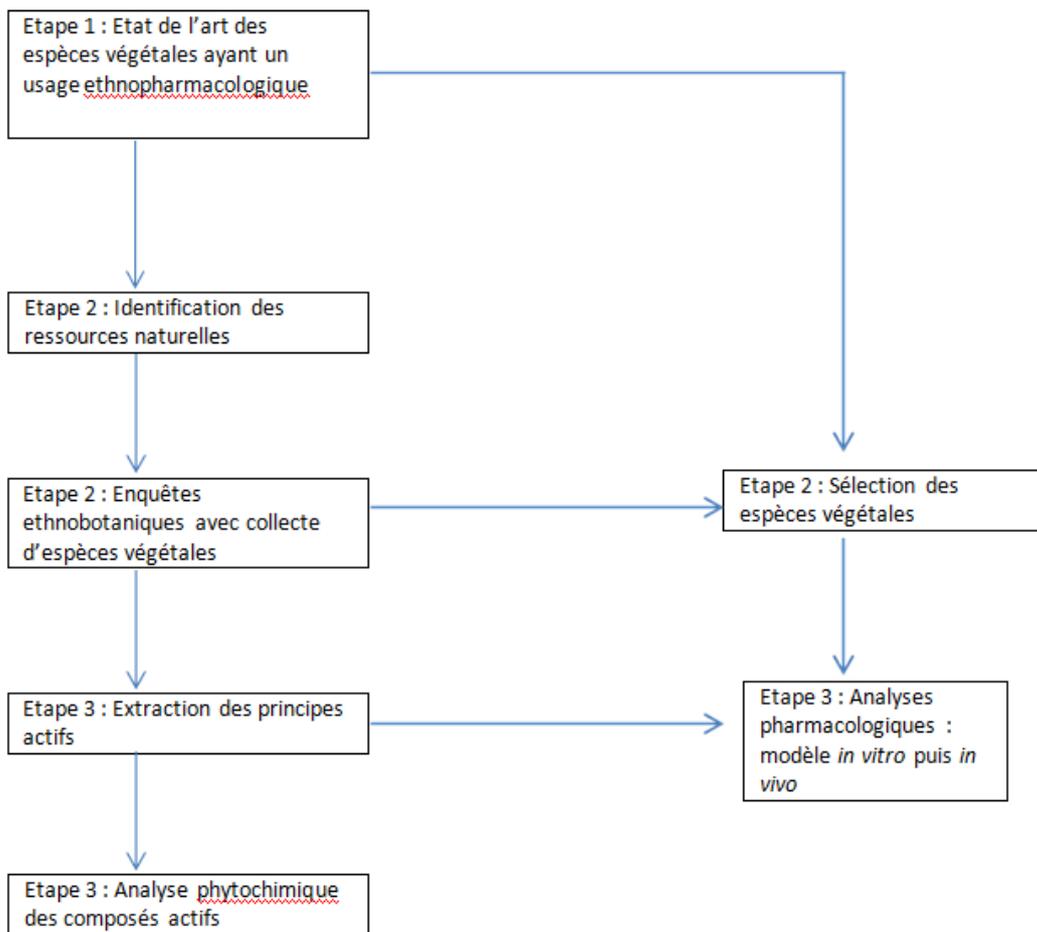
l'artémisine constituent actuellement le traitement de référence pour le paludisme dans le monde entier (11). Plus récemment, un composé extrait des feuilles de *Maytenus serrata* (Celastraceae), la maytansine, a subi des études cliniques de phase III dans le traitement du cancer du sein métastatique. Elle agit comme inhibiteur des microtubules en se fixant sur la tubuline. L'étude montre un allongement significatif de la durée de vie des patientes (12). Il est à noter que toutes ces molécules ont été découvertes et valorisées en utilisant, dans la majorité des cas une approche ethnopharmacologique qui se révèle très souvent performante lorsqu'il faut sélectionner rapidement, au sein de la biodiversité, des taxons susceptibles d'être pharmacologiquement intéressants (13).

La biodiversité, source de chimiodiversité est donc une source importante de nouveaux chefs de file médicamenteux : soixante quatre pour cent des nouvelles entités chimiques découvertes sont dérivées de plantes ou sont des analogues synthétiques de composés issus de plantes (14). Cependant selon une étude parue en 2013, sur 300 000 espèces de plantes relevées dans le monde entier, seulement 6% sont évaluées pharmacologiquement et 15% soumises à une analyse phytochimique (14).

En ce qui concerne l'épilepsie, cette pathologie se retrouve reconnue et identifiée dans la plupart des traités de médecines traditionnelles de tradition écrite (Ayurveda, médecine traditionnelle chinoise, médecine traditionnelle tibétaine, médecine des siddhas, etc) et également dans les médecines de tradition orales (chamanisme, etc), ainsi que dans des aspects de médecine populaire au sein de différentes cultures, et des traitements sont proposés, ayant, la plupart du temps, pour base une pharmacopée végétale. Cependant, si de nombreuses espèces végétales sont proposées, peu d'études pharmacologiques ont été entreprises afin de valider l'activité anti-épileptique ou convulsivante revendiquée, et peu d'études phytochimiques ont été réalisées sur ces espèces.

Déroulement

Mois	Nov-dec	Janv-mai	Juin-dec	Janv-juin	Juil- sept	Oct-mai	Juin-dec	Janv-mai	Juin-dec
	2013	2014		2015		2016		2017	
Etape 1									
Revue critique de la littérature									
Préparation du travail de terrain, compléments bibliographiques									
Etape 2									
Enquête ethnopharmacologique									
Collecte des plantes									
Identification des espèces									
Etape 3									
Extraction/fractionnement									
Modèle in vitro									
Modèle in vivo									
Analyse phytochimique									
Rédaction de la thèse									



Moyens à disposition pour la réalisation

1. Fonctionnement

Ce projet s'inscrit dans le cadre de la thèse d'Emilie Auditeau, interne en Pharmacie dans la filière Innovation Pharmaceutique et Recherche, dont le salaire est financé durant la totalité de la thèse.

2. Références bibliographiques

La revue de la littérature a été menée à partir de la base de données de l'Institut de NeuroEpidémiologie Tropicale et l'accès aux publications a été apporté par l'université de Limoges et l'Inserm.

3. Equipements

LCSN : Equipement nécessaire à la réalisation des enquêtes ethnopharmacologiques et déterminations certifiées des espèces végétales, matériel pour la chimie extractive, l'isolement de molécules :

- Broyeurs
 - Extracteur Dionex (en cours d'acquisition)
 - Evaporateurs rotatifs
 - Chromatographie circulaire (CCC, Chromatotron)
 - Polarimètre
 - Spectrophotomètre UV
 - Spectrophotomètre IR
 - Chaînes HPLC (colonnes analytiques, semi-préparatives et préparatives)
 - MPLC
 - Etuves
- Plateformes de l'université
- RMN
 - Spectrométrie de masse (MALDI, HRESI, LC-SM)

UMR 152 :

Matériel de collecte

Présentation des porteurs du projet

Pierre-Marie Preux

Neurologue, Professeur d'Epidemiologie, Limoges, France

Né le 12 Octobre 1965 (Amiens, France) – 48 ans.

Marié, 3 enfants

Directeur – Institut d'Epidémiologie neurologique et de Neurologie Tropicale et UMR Inserm 1094 de Neuroépidémiologie Tropicale

Faculté de Médecine - 2 rue du Docteur Marcland - 87025 Limoges Cedex, France

Téléphone : 0555435820, Télécopie : 0555435821, courriel : preux@unilim.fr

Responsable – Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et de Biostatistique, CHU Limoges

DIPLOMES

- Maîtrise des Sciences Biologiques et Médicales, Anatomie et Neuroanatomie, Amiens, 1988
- Doctorat en Médecine, Limoges, 1992
- DES de Neurologie, Limoges, 1992
- Maîtrise des Sciences Biologiques et Médicales, Epidémiologie, Biostatistique, Recherche Clinique, Bordeaux et Paris VI, 1993-1995
- Diplôme d'Université en Neurologie Tropicale, Limoges, 1993
- Diplôme d'Etudes Approfondies en Epidémiologie, Bordeaux, 1993
- Capacité en Médecine Tropicale, Bordeaux, 1995
- Doctorat d'Université en Epidémiologie et Santé Publique, Limoges, 2000
- Habilitation à Diriger des Recherches, 2001

FONCTIONS

- Professeur d'Epidemiologie, Economie de la Santé, Prévention, Limoges
- Assesseur à la recherche et à la coopération internationale, Faculté de Médecine, Limoges
- Président du Comité pour la Recherche en matière Biomédicale et en Santé Publique (CRBSP) du Limousin

- CoDirecteur de l'Institut de Recherche GEIST (Génomique, Environnement, Immunité, Santé, Thérapeutique) (11 équipes ou unités de recherche)
- Membre du Conseil Scientifique de l'Université de Limoges

SOCIETES SAVANTES

- Association des Epidémiologistes de Langue Française
- American Society of Tropical Medicine and Hygiene
- Section de Neuroépidémiologie, American Academy of Neurology
- Société Française de Neurologie

RECHERCHE

- Directeur de l'UMR Inserm 1094 Neuroépidémiologie Tropicale (2012-2017)
- Expert en Neuroépidémiologie en particulier l'épidémiologie de l'épilepsie et des troubles cognitifs/démences dans les pays tropicaux
- Coordinateur ou participant à de nombreux contrats de recherche (ANR, AXA...)
- Méthodologiste de nombreux projets de recherche clinique (PHRC)
- *Coauteur de plus de 260 articles (236 indexés dans Medline) - H index = 28 (date de début des publications en 1991 – m-index = 1,3)*
- *Coauteur de plus de 25 chapitres de livres*
- *Coauteur de plus de 350 communications orales ou affichées*
- *Conférences invitées : plus de 30 dans des congrès internationaux*
- *Relecteur pour des nombreux journaux internationaux (dont The Lancet)*
- *Membre du Comité Editorial de Neuroepidemiology*
- *Expert pour l'ANR, le NIH, le CDC, le Wellcome Trust, l'Inserm, le PHRC*

Voa RATSIMBAZAFY

ETAT CIVIL

Née le 25 octobre 1961 ; mariée, deux enfants

Adresse : Pharmacie centrale – Hôpital Universitaire Dupuytren – 87.042 LIMOGES Cedex

Tél Secrétariat Pharmacie : 05-55-05-61-55

Courriel : voa.ratsimbazafy@chu-limoges.fr ; voa_ratsimbazafy@yahoo.fr

DIPLOMES ET APTITUDES UNIVERSITAIRES

- Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie – Université de Limoges – 1990.
- Diplôme d'Etudes Approfondies de Pharmacotechnie et Biopharmacie – Université de Paris XI – 1990.
- Diplôme d'Université de Pharmacocinétique – Université Paul Sabatier de Toulouse – 1992.
- Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie spécialisée – Inter-région Sud-Ouest – Université de Limoges – 1992.
- Diplôme de Docteur d'Université (Pharmacotechnie) – Université de Limoges – 1994.
- Qualification au poste de MCU : en section 39, Pharmacie galénique, en 1995 ;
en section 40, Pharmacie clinique, en 1995 et 2002.
- Habilitation à Diriger des Recherches – Université de Limoges – 2008.

TITRES HOSPITALIERS

- Interne en Pharmacie de l'Inter-Région Sud-Ouest, affectée à Limoges de novembre 1987 à octobre 1992 :
 - au CHU de Limoges :
 - Pharmacie centrale,
 - Laboratoire de Pharmacotoxicologie,
 - Centre Régional de pharmacovigilance,
 - Cardiologie,
 - Rhumatologie,
 - Réanimation ;
 - à la Faculté de Pharmacie, au Laboratoire de Pharmacie Galénique ;
 - en stage industriel chez Kabi Pharmacia, en Recherche et Développement.
- Assistant spécialiste des hôpitaux de novembre 1992 à juin 1995.
- Praticien hospitalier de juillet 1995 à ce jour.

FONCTIONS

- Praticien hospitalier en charge des médicaments dérivés du sang, de l'Unité des préparations galéniques, de la Dispensation journalière individuelle nominative, de l'encadrement des internes et externes en Pharmacie.
- Pharmacien Responsable de service depuis février 2013.
- Membre de la CME.
- Président de la commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles.
- Membre de la commission des anti-infectieux.
- Membre de la commission de lutte contre les infections nosocomiales.
- Membre de la sous-commission des anticoagulants.

- Membre de la commission de sécurité transfusionnelle et d'Hémovigilance.
- Représentant du CHU de Limoges dans le groupe de travail "innovations thérapeutiques et bon usage", Commission des pharmaciens de CHU de 2001 à 2006.
- Représentant du CHU de Limoges à la Commission plénière des Pharmaciens de CHU depuis 2013.

ACTIVITES UNIVERSITAIRES ET DE RECHERCHE

- Praticien chercheur affiliée à l'UMR-S Inserm 1094, NeuroEpidémiologie Tropicale, NET – Université et CHU de Limoges.
- Membre du Conseil de laboratoire de l'UMR Inserm 1094 NET.
- Représentant de l'UMR à la FR 3097, Fédération de Recherche pour l'Environnement et le Développement Durable, FREDD – Université de la Rochelle.

Encadrement

- Pr Angèle LENGO MAMBU, Enseignant chercheur, responsable du service Pharmacognosie à la Faculté de Pharmacie de Limoges. EA1069, Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles.
- Dr Geneviève BOURDY, Pharmacienne, PhD, Ethnopharmacologue. Chargée de recherches à l'IRD, UMR 152, Pharma-Dev, IRD-UPS, Toulouse.
- Dr Farid BOUMEDIENE, Ingénieur de recherche, Géomathématicien, Institut de NeuroEpidémiologie Tropicale UMR-S 1094, Limoges.
- Dr Chivorakoun, Epidémiologiste, IFMT (Institut de la francophonie pour la Médecine Tropicale), BP 9519, Vientiane, Laos
- Dr Somchit, Neurologue, IFMT (Institut de la francophonie pour la Médecine Tropicale), BP 9519, Vientiane, Laos.

Besoins nouveaux pour la réalisation

Les besoins pour la réalisation concernent le travail sur le terrain et la préparation des extraits dans un premier temps.

Mission

1. Fonctionnement : Réalisation de l'enquête
 - Chauffeur
 - Interprète

2. Frais de mission
 - Transport sur place
 - Hébergement et Nourriture

3. Billets d'avion A/R Toulouse-Vientiane pour deux personnes

4. Outils
 - GPS
 - Sécateurs et petit matériel de terrain
 - Caisses ventilées (plastique ou bois) ou Sacs en polyéthylène tissés ou Sacs de jute
 - Séchoir
 - Frais pour envoi des échantillons des herbiers aux herbiers internationaux correspondants

Extraction

1. Equipements

- Extracteur ultra-son
- Ultracentrifugeur speed vac
- CombiFlash (HPLC à moyenne pression) équipé d'un collecteur à fractions

2. Fonctionnement

Consommables et petit matériel

A Limoges, le 16 mai 2014,

Signature des Responsables du Projet



Léugo MAMBU

Signature du Directeur d'Institut



Bases rationnelles de l'utilisation des plantes dans l'épilepsie : vers une amélioration de l'accessibilité au traitement dans les pays en développement

Sur près de 70 millions de personnes vivant avec l'épilepsie (PVE) dans le monde, 150 000 vivent au Pérou et 52 000 au Laos, avec un déficit de traitement (proportion de PVE qui ne reçoit pas de médicaments antiépileptiques adaptés), respectivement de 75% et 97%.

Notre objectif principal était de caractériser l'utilisation des plantes médicinales dans la prise en charge de l'épilepsie. Les objectifs spécifiques visaient à : (i) faire l'état des lieux des connaissances sur les plantes médicinales utilisées comme antiépileptiques dans les pays d'Asie, d'Amérique Latine et d'Afrique, (ii) déterminer la place de la phytothérapie dans l'itinéraire thérapeutique des PVE (iii) évaluer l'efficacité pharmacologique d'extraits de plantes utilisées pour soigner l'épilepsie dans deux communautés rurales du nord du Pérou.

D'abord, nous avons utilisé une approche bibliographique exhaustive de la littérature spécialisée. L'approche de terrain au Pérou et au Laos a combiné des outils épidémiologiques et ethnopharmacologiques. La troisième partie de ce travail était une étude pilote ayant pour objectif d'évaluer la faisabilité et la pertinence de réaliser des tests pharmacologiques de l'efficacité de plantes sur différents modèles d'épilepsie.

Nous avons identifié 106 publications portant sur l'utilisation de plantes dans l'épilepsie (études réalisées entre 1982 et 2017). Sur le terrain, le pourcentage de recours aux remèdes à base de plantes était de 66,7% au Pérou et de 71,1% au Laos. Au total, 66 espèces végétales ont été citées par les patients et tradipraticiens au Pérou et 87 au Laos. Un effet antiépileptique potentiel avec les extraits de *Valeriana officinalis* L. et *Melissa officinalis* L. a été observé.

La place de la médecine traditionnelle est telle dans l'itinéraire thérapeutique d'un patient épileptique qu'il serait intéressant qu'elle soit partie intégrante du système de soins.

Mots-clés : épilepsie, médecine traditionnelle, itinéraire thérapeutique, remèdes à base de plantes, Pérou, Laos.

Rational bases for the use of medicinal plants in epilepsy: towards improving access to treatment in developing countries

Of the 70 million people living with epilepsy (PWE) worldwide, 150,000 live in Peru and 52,000 in Laos, where the epilepsy treatment gap are respectively 75% and 97%.

Our main objective was to characterize the use of medicinal plants in the management of epilepsy. The specific objectives were: (i) to review the current state of knowledge on medicinal plants used as antiepileptics in Asian, Latin American and African countries, (ii) to determine the place of phytotherapy in the therapeutic itinerary of PWE, (iii) to evaluate the pharmacological efficacy of plant extracts used to treat epilepsy in two rural communities in northern Peru.

We first used a comprehensive bibliographic approach of the specialized literature. The field approach in Peru and Laos combined epidemiological and ethnopharmacological tools. The third part of this work was a pilot study to assess the feasibility and relevance of conducting pharmacological tests of plant efficacy in epilepsy models.

We identified 106 publications on the use of plants in epilepsy between 1982 and 2017. The percentage of herbal remedies used was 66.7% in Peru and 71.1% in Laos. A total of 66 plant species were mentioned by patients and traditional healers in Peru and 87 in Laos. A potential antiepileptic effect with extracts of *Valeriana officinalis* L. and *Melissa officinalis* L. has been observed.

The place of traditional medicine is such that it would be interesting if it were an integral part of the health care system.

Keywords: epilepsy, traditional medicine, therapeutic strategy, herbal remedies, Peru, Laos.

