HAL
open science

Les Déterminants de l'accès aux antiépileptiques essentiels en Asie du Sud-Est

Noudy Sengxeu

To cite this version:

Noudy Sengxeu. Les Déterminants de l'accès aux antiépileptiques essentiels en Asie du Sud-Est. Pharmacologie. Université de Limoges, 2020. Français. NNT : 2020LIMO0045 . tel-03466295

HAL Id: tel-03466295

https://theses.hal.science/tel-03466295v1

Submitted on 5 Dec 2021

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.

Thèse de doctorat

Université de Limoges

Université de Limoges

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

Noudy SENGXEU

Le 04 décembre 2020

Les Déterminants de l'accès aux antiépileptiques essentiels en Asie du Sud-Est

Determinants of Access to essential Antiepileptic Drugs in Southeast Asia

Thèse dirigée par : **Mme Voa RATSIMBAZAFY et M. Jérémy JOST**

JURY :

Président du jury

Pr Françoise NEPVEU, Université Toulouse III Paul Sabatier, France

Rapporteurs

Pr Ley SANDER, Université Collège de Londres, Royaume-Uni

Pr Paul Newton, Université d'Oxford, Royaume-Uni

Examinateurs

Pr Pierre-Marie PREUX, Université de Limoges, France

Dr Hanh DUFAT, Université de Paris, France

Dr Chanthanom MANITHIP, Université des Sciences de la Santé, Laos

Dr Voa RATSIMBAZAFY, CHU de Limoges, France

Dr Jeremy JOST, Université de Limoges, France

Remerciements

A mes Directeurs de Thèse

Mme la **Docteur Voa RATSIMBAZAFY** et M. le **Docteur Jeremy JOST**

Un grand MERCI à vous deux qui m'avez donné l'opportunité de réaliser ce merveilleux projet de thèse et de m'avoir supervisé et soutenu tout au long malgré vos nombreuses responsabilités. Votre compétence, votre rigueur scientifique et votre clairvoyance m'ont beaucoup appris et je vous en suis très reconnaissante.

Je vous remercie de m'avoir aidée à réaliser mon souhait de cursus professionnel mais également sur le plan de la vie personnelle pour les moments difficiles dès mon premier jour en France. Merci pour votre amabilité, votre humanité et votre bonne humeur.

Aux Membres du Jury

I would like to express my sincere gratitude to **Professor Paul NEWTON**, and **Professor Ley SANDER** for your availability, for agreeing to judge this work, and your willingness to pass on your knowledge.

It is a real privilege for me to have you on my Jury, Thank you.

Je remercie M. le **Professeur Pierre Marie PREUX** pour m'avoir accueilli au sein de l'unité de recherche UMR 1094. Pour votre soutien pendant toutes ces années de thèse et pour m'avoir permis de travailler dans de si bonnes conditions.

Je tiens à remercier Mme le **Professeur Françoise NEPVEU** pour votre soutien et vos précieux conseils qui m'ont toujours aidé dès le début, quand j'étais étudiante dans le Master Mékong Pharma jusqu'à maintenant.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Remerciements particuliers à Mme le **Docteur Hanh DUFAT** pour votre disponibilité, votre aide précieuse notamment pour les démarches de demande d'autorisation d'importation des échantillons en France et l'encadrement des étudiants de Master 2 pour effectuer toutes les analyses. Je tiens également à vous remercier pour m'avoir aidé à rédiger les articles et la thèse. Sans votre soutien, je n'aurais pas pu faire ce travail.

Je tiens à remercier Mme le **Docteur Chanthanom MANITHIP**, pour m'avoir intégré à la Faculté de Pharmacie au Laos, pour votre soutien et vos bons conseils et pour avoir partagé votre expérience de la santé publique au Laos.

A ceux qui ont participé à la réalisation de ce travail

Tout d'abord, je tiens à exprimer ma sincère gratitude à la **fondation Pierre Fabre** et à M. le **Docteur Jean-Paul CAUBERE**. Sans leur soutien et leur collaboration, je n'aurais jamais pu réaliser ce travail.

Je suis profondément reconnaissant au **Docteur Farid BOUMEDIENE** de m'avoir aidé à créer les liens avec les équipes des différents pays de l'Asie du sud-est et partagé son expérience dans ces pays. Je vous remercie sincèrement pour vos conseils, vos encouragements et votre soutien parce que vous avez toujours trouvé du temps pour moi depuis le début jusqu'à la fin de ma thèse.

Je tiens à remercier **tous les membres de l'Association pour les Personnes vivant avec une Epilepsie au Laos : Docteur Somchit Vorachit, Docteur Phetvongsinh Chivorakoun**, **Docteur Vimalay Souvong**, ainsi que les médecins des différentes provinces qui m'ont

Licence CC BY-NC-ND 3.0

soutenu et partagé avec moi vos connaissances et vos conseils importants pour la réalisation d'enquêtes de terrain dans les provinces.

Je tiens à remercier **tous les membres de La société cambodgienne de neurologie, l'hôpital Calmette, au Cambodge :** M. le **Professeur CHAN Samleng,** Mme la **Docteur ROS Sina,** M. le **Docteur CHEA Kimly,** et Mme la **Docteur AON Chanraksmey.** Grâce à vous, toutes les portes se sont ouvertes pour réaliser ce travail au Cambodge. J'apprécie votre compétence et votre gentillesse. Et aussi je remercie les trois étudiants en médicine : **Srorn Kimpor**, **Sim Sophanna**, **Heng Ouchhay**, pour leur aide à la collecte des données sur le terrain et pour leur accueil enthousiaste et chaleureux tout au long du travail sur le terrain.

Je tiens à remercier **l'Université de Mahasarakham** : Mme la **Docteur Ratree Maenthaisong** et Mme la **Docteur Juntip kanjanasilp** qui ont accepté de travailler avec nous pour collecter des données en Thaïlande afin de finaliser le projet QUAEDAs.

Je tiens à remercier les trois étudiants du Master 2 de l'Université de Paris : **Nguyễn Thùy Linh**, **Huafen JIN**, **Arlette Tchouba Nyonce**, pour leur gentillesse et leur travail sur l'analyse des médicaments.

A tous les collègues (et amis)

A toute l'équipe de **l'Institut de d'Épidémiologie et de Neurologie tropicale**, et particulièrement à Madame **Elisabeth GRELIER,** Madame **Pascale RAVEAU**, Merci pour toute votre gentillesse, votre accueil et votre aide, à **Aurélien** pour votre aide précieuse et vos conseils sur l'envoie des échantillons.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Je tiens à exprimer tout particulièrement toute mon amitié et mes remerciements à **Mayoura Boulu,** pour avoir partagé ses connaissances, ses conseils et son aide pour les analyses statistiques, la rédaction des articles et pour son humeur et son écoute. Et **Lokman, Azra, Clothilde, Marion, Jaime, Inès, Jeoffray, Gilles, Gladwys, Angéladine, Andréa et Antoine,** pour leur aide, leur bonne humeur et leur gentillesse. Tout cela me donne une atmosphère conviviale sur mon lieu de travail.

Un grand merci à tous les enseignants de la faculté de Pharmacie de Vientiane : M. **le Professeur Sily**, Mme la **Docteur Sounantha**, Mme la **Docteur Sengchamany**, M. le **Docteur Kamla**, Mme la **Docteur Keo sihatheb**... m'ont offert des conditions de travail agréables au Laos.

Peth, Ladda et Noy, pour ses sourires, leur bonne humeur, leur soutien et leurs blagues.

A toute ma Famille

Je suis extrêmement reconnaissant à **ma grand-mère, mes parents** pour leur amour, leur attention et les sacrifices qu'ils ont consentis pour m'éduquer et me préparer à mon avenir. Pour m’avoir toujours poussé à faire ce dont j’avais envie et votre soutien.

Je suis très reconnaissante à **mon mari et à ma fille** pour leur amour, leur compréhension et leur soutien continu dans la réalisation de cette recherche. Je remercie également mes sœurs **Alouny** pour ses conseils avisés en anglais et **Sorlaty** pour son aide dans la réalisation de toutes les cartes dont j'ai eu besoin tout au long de ma thèse.

Un grand merci à **mon oncle** et **ma tante** à Limoges pour votre gentillesse et votre soutien qui a toujours été là pour nous aider et prendre soin de ma famille et de moi.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

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/*

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Liste des abréviations

ACTD : ASEAN Common Technical Document

AE : Antiépileptiques

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ATC / DDD : Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose

ASEAN : Association des Nations de l'Asie du Sud-Est

AVCI : Années de vie corrigées du facteur invalidité

BP : British Pharmacopoeia

BPF : Bonnes pratiques de fabrication

CLHP : Chromatographie en phase liquide haute performance

CMV : Cytomégalovirus

CTD : Common Technical Document

CT-scan : Computerized tomography scanner

CYP : Cytochrome P450

DAV : Department of Drug Administration of Vietnam

DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms

DMA : Département des médicaments et des aliments

DMC : Dépôt médical central

DUJ : Dose usuelle journalière

EEG : Électroencéphalogramme

EMA : European Medicine Agency

FDA : Food and Drug Administration

GABA : Acide γ-aminobutyrique

HPLC-DAD : Chromatographie liquide haute performance, détecteur à barrettes de diodes

ICH : International Council for Harmonization

Licence CC BY-NC-ND 3.0

IDE : Investissements directs étrangers

IPC : Indice des prix à la consommation

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LCR : Liquide céphalorachidien

LICE : Ligue Internationale Contre l'Epilepsie

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

MNT : Maladies non transmissibles

MCV : Maladies cardiovasculaires

MPOC : Maladies pulmonaires obstructives chroniques

OICS : Organe international de contrôle des stupéfiants

OMS : Organisation mondiale de la santé

OMS / HAI : Organisation mondiale de la santé / Health Action International

PA : Principe pharmaceutique actif

PIB : Produit intérieur brut

PISP : Potentiels inhibiteurs postsynaptiques

PVE : Personnes vivant avec l'épilepsie

PRFI : Pays à revenus faibles et intermédiaires

PRÉ : Pays à revenus élevés

PRI : Prix de référence internationaux

QI : Quotient intellectuel

QUAEDAf : Quality of antiepileptic drugs in Africa

RPM : Ratio de prix médians

SMR : Ratio standardisé de mortalité

SNC : Système nerveux central

TEP : Tomographie par émission de positons

TEMP : Tomographie par émission monophotonique

Licence CC BY-NC-ND 3.0

UGT : Glucuronosyl transférase

USP / NF : United State Pharmacopoeia / National Formulary

USD : Dollars des États-Unis

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table des matières

Liste des articles....14
Introduction....15
Epilepsie....20
1.1. Généralités....20
1.1.1. Définition et classification de l'épilepsie....20
1.1.2. Physiopathologie....21
1.1.3. Classification des crises d'épilepsies....25
1.1.3.1. Crises focales....25
1.1.3.2. Crise généralisée....27
1.1.3.3. Crise d'origine inconnue....28
1.1.4. Etiologies des épilepsies....28
1.1.5. Diagnostic....30
1.2. Epidémiologie....32
1.2.1. Épidémiologie mondiale....32
1.2.2. Epidémiologie en Asie du Sud-Est....35
1.3. Traitement médicamenteux....36
1.3.1. Histoire du développement des AE....37
1.3.2. Mécanismes d'action....38
1.3.3. Posologie des AE....40
1.3.4. Effets indésirables des AE....42
1.3.5. Interactions médicamenteuses des AE....46
1.3.6. Critères de choix des AE....48
1.3.7. Epilepsie chez les femmes enceintes ou en âge de procréer....50
1.3.8. Pharmacorésistance....52
Problématique de la prise en charge thérapeutique de l'épilepsie dans les pays en développement....55
2.1. Déficit thérapeutique de l'épilepsie....55
2.1.1. Règlementation du phénobarbital au niveau international....57
2.1.2. Disponibilité et accessibilité financière des AE....58
2.1.2.1. Disponibilité et accessibilité financière des AE en Asie du Sud-Est....62
2.1.3. Qualité des AE....64
2.1.3.1. Qualité des AE en Asie du Sud-Est....67
2.1.4. Connaissances sur l'épilepsie et les AE des travailleurs de la pharmacie....70
Présentation du programme qualité des antiépileptiques disponibles en Asie du Sud-Est (Quality of AntiEpileptic Drugs in South East Asia ; QUAEDAs)....72
3.1. Introduction....72
3.1.1. Les systèmes de santé en Asie du Sud-Est....74
3.1.2. Prise en charge de l'épilepsie en Asie du Sud-Est....78
3.1.3. Systèmes pharmaceutiques en Asie du Sud-Est....83
3.2. Objectifs de la Thèse....90
3.3. Méthodologie globale....91

Licence CC BY-NC-ND 3.0

3.3.1. Choix des zones d'étude dans chaque pays 91
3.3.1.1. Zones d'étude au Laos 91
3.3.1.2. Zones d'étude au Cambodge 92
3.3.1.3. Zones d'étude en Thaïlande 93
3.4. Critères d'inclusion des médicaments 94
3.5. Critères d'inclusion des structures de soins 94
3.6. Méthode spécifique pour le recueil et l'analyse des données pour chaque type d'étude 94
3.6.1. Etude des paramètres disponibilité, coût et accessibilité financière des AE 94
3.6.1.1. Taille de l'échantillon 94
3.6.1.2. Recueil des données 95
3.6.1.3. Analyse des données 95
3.6.2. Etude de la qualité des AE 96
3.6.2.1. Taille de l'échantillon d'AE recueillis dans les structures de dispensation 96
3.6.2.2. Echantillonnage 97
3.6.2.3. Analyse de la qualité des antiépileptiques 99
3.6.2.3.1. Analyses statistiques 100
3.6.3. Etude des connaissances sur l'épilepsie et les AE parmi des personnes dispensant des médicaments aux patients 100
3.6.3.1. Recueil des données 100
3.6.3.2. Questionnaire 101
3.6.3.3. Analyses statistiques 101
3.7. Considération du programme QUAEDAs et Financement 102
3.8. Partenaires locaux du programme QUAEDAs 102
3.9. Résultats 103
3.9.1. Etat d'avancement du programme 103
Travaux personnels 104
4.1. Article 1. « Disponibilité, accessibilité financière et qualité des antiépileptiques essentiels au Laos » 104
4.2. Article 2. « Disponibilité, accessibilité financière et qualité des antiépileptiques essentiels au Cambodge » 122
4.3. Article 3. « Les différences de connaissances sur l'épilepsie et les médicaments antiépileptiques entre les travailleurs des pharmacies au Cambodge et au Laos » 147
Discussion 158
5.1. Synthèse des principaux résultats 158
5.2. Discussion 160
5.3. Recommandations 166
Conclusion 170
Références bibliographiques 172
Annexes 203

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table des illustrations

Figure 1 : Classification des crises focales 26
Figure 2 : Classification des crises généralisées 27
Figure 3 : Classification des crises d'origine inconnue.....28
Figure 4 : Niveau de preuve pour chaque type de crise et de syndrome épileptique 49
Figure 5 : Les éléments indispensables à l'accès aux médicaments contre l'épilepsie 56
Figure 6: Indicateurs démographiques du Vietnam, Cambodge, du Laos et de la Thaïlande. 75
Figure 7 : zones d'étude au Laos 91
Figure 8 : zones d'étude au Cambodge.....92
Figure 9 : zones d'étude en Thaïlande 93

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table des tableaux

Tableau 1 : Mécanismes d'action des 4 AE de première génération.....39
Tableau 2 : Effets indésirables courants des AE de première génération 45
Tableau 3 : Etat d'avancement du programme QUAEDAs 103

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Liste des articles

Article 1 : Disponibilité, accessibilité financière et qualité des antiépileptiques essentiels en RDP Lao p104

Sengxeu N, Dufat H, Boumediene F. Availability, affordability, and quality of essential antiepileptic drugs in Lao PDR. Epilepsia Open. 2020;00:1–12. DOI:https://doi.org/10.1002/epi4.12432.

Article 2 : Différences de connaissances sur l'épilepsie et les médicaments antiépileptiques entre les travailleurs des pharmacies au Cambodge et au Laos p147

Sengxeu N, Boumediene F, Vorachit S. Differences in knowledge about epilepsy and antiepileptic drugs among pharmacy-dispensing workers in Cambodia and in Lao PDR. Epilepsy & Behavior. 2019: 106834. DOI: https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106834
Impact Factor 2019 : 2.508

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Introduction

L'épilepsie est un trouble neurologique qui touche environ 70 millions de personnes dans le monde. Près de 90.0 % des patients épileptiques vivent dans les pays à revenus faibles et intermédiaires (PRFI) selon la catégorisation de la banque mondiale (1), où 75.5 % des personnes atteintes d'épilepsie n'ont pas accès au traitement dont elles ont besoin (2). Cette maladie peut être traitée de manière coût-efficace, en particulier par les anciens antiépileptiques (AE) de première ligne telles que le phénobarbital, la carbamazépine, le valproate de sodium et la phénytoïne (3). Jusqu'à 70.0 % des personnes vivant avec l'épilepsie (PVE) pourraient être sans crise grâce à une utilisation appropriée des AE (2). Cependant, l'accès à des médicaments de bonne qualité et à faible coût pour le traitement de l'épilepsie reste insuffisant (4). La faible disponibilité et les prix élevés rendent souvent les médicaments inaccessibles. La distribution des AE ne présente que peu d'intérêt pour les entreprises pharmaceutiques car elle n'est pas suffisamment lucrative (5). Le phénobarbital est largement utilisé dans les PRFI en raison de son faible coût. Il est recommandé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme traitement de première ligne pour les crises tonico-cloniques partielles et généralisées (6). Des réglementations spécifiques existent en raison de sa classification en tant que substance contrôlée (substance dont la fabrication, la possession ou l'utilisation est réglementée par un gouvernement), représentant un obstacle important pour sa disponibilité au niveau national et international (7). Dans certains PRFI les quotas d'importation de phénobarbital attribué ne permettent pas de traiter correctement les populations (8). Des études ont documenté à plusieurs reprises la non-disponibilité des AE les plus récents et la faible disponibilité des AE de première ligne dont les prix sont élevés dans de nombreux PRFI, tant dans le secteur public que dans le secteur privé (9-11). En outre, les AE ont été signalés comme étant les moins abordables par rapport aux traitements médicamenteux de maladies non transmissibles (MNT) (12). De nombreux PRFI n'ont pas de politique de régulation des prix des médicaments, que ce soit dans le secteur public ou privé

Licence CC BY-NC-ND 3.0

(13). Il en résulte que les entreprises évoluant dans le secteur pharmaceutique dans l'ensemble de la chaine de distribution peuvent fixer elles-mêmes les prix de vente. La grande majorité des PVE dans ces pays n'ont pas d'assurance maladie permettant une prise en charge des soins et traitements. Payer de sa poche constitue une source importante de financement des soins de santé dans les PRFI (14). Bien que les médicaments doivent être abordables et adaptés à leur utilisation, le rapport coût-efficacité n'est souvent pas une priorité. Les fréquentes ruptures de stock et la défaillance du système d'approvisionnement des médicaments réduisent la disponibilité et l'accessibilité financière des AE, ce qui représente une lourde charge financière et une forte probabilité d'interruption du traitement.

Les médicaments reçus par un patient passent par une chaîne d'approvisionnement complexe. Les médicaments proviennent des sites de fabrication, importés ou exportés ; subissent des contrôles qualité à différents niveaux ; sont ensuite gérés par les grossistes répartiteurs ; avec une négociation des prix à différents moments ; sont distribués par les structures de dispensations telles que les pharmacies ; puis stockés au domicile des patients (15). La qualité des médicaments peut être modifiée à tous les niveaux de cette chaine. Le manque d'information sur la qualité des médicaments dans les PRFI, qui n'ont souvent pas la capacité de contrôler correctement la qualité des médicaments tout au long de leur cycle de vie pour garantir leur qualité et leur efficacité, est également source de préoccupation (16). L'analyse de la base de données sur la qualité des médicaments (medicines quality database (MQDB) (17). Indique que les médicaments de moindre qualité continuent d'être identifiés par les organismes de réglementation dans le monde entier, tant dans le secteur public que dans le secteur privé. Les responsables gouvernementaux devraient envisager de soutenir l'extension des initiatives en matière de qualité des médicaments au-delà des traitements des maladies infectieuses afin de tester ceux pour les maladies chroniques également, d'autant plus au regard de la transition épidémiologique et de l'augmentation de la prévalence des maladies chroniques (17). La présence d'AE contrefaits a également été documentée dans

Licence CC BY-NC-ND 3.0

différents pays (18, 19). La proportion de médicament ne satisfaisant pas aux spécifications de qualité pour les AE va de 13,7 % et 65,0 % selon les pays et les AE considérés (20, 21). De même, une étude récente menée dans trois pays (Gabon, Kenya et Madagascar) a montré qu'un AE sur trois (32,3 %) était de mauvaise qualité et que des conditions de stockage inadéquates influencent la qualité des AE, de même que des problèmes de formulation et/ou de fabrication conduisent à une incapacité des comprimés à libérer le principe actif une fois absorbé par le patient (22).

En Asie, 78 millions de personnes se retrouvent sous le seuil de pauvreté, de 1 dollar par jour, après avoir payé leurs soins de santé. Les médicaments représentent généralement une grande partie de la consommation des soins de santé, expliquant pourquoi les médicaments essentiels sont inabordables pour de nombreuses personnes (23). Environ 23 millions de personnes atteintes d'épilepsie vivent en Asie (24). Deux principaux problèmes exprimés par les patients sont retrouvés de manière récurrente dans les études consacrées à la maladie : une forte stigmatisation des PVE et l'inaccessibilité des médicaments. L'épilepsie dans la langue locale, appelée "maladie du cochon fou", avec des croyances surnaturelles et irrationnelles (maladie transmise), contribue à une forte stigmatisation parmi les populations du Sud-est Asiatique (25, 26). L'inaccessibilité des médicaments, à cause de leur coût et de la disponibilité, pose un problème majeur dans la région Asie-Pacifique, qui comprend de nombreux PRFI. Il existe des défis liés aux faibles budgets de santé et à l'absence ou à la faible couverture par les régimes d'assurance maladie dans ces régions (27). Les systèmes de santé sont instables, marqués par des infrastructures défaillantes, un manque de praticiens de santé et de moyens diagnostics. Dans ce contexte de concurrence pour les priorités sanitaires et des ressources consacrées aux maladies infectieuses, les PVE ont un risque plus élevé de mauvaise maîtrise de leur pathologie (28). Par ailleurs, l'Asie du Sud-Est est largement considérée comme la principale région productrice de médicaments de contrefaçon (29).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Le manque d'adhésion des patients constitue un autre problème dans le traitement de l'épilepsie (30). L'épilepsie est souvent prise en charge par des médecins et des infirmières de premier recours en raison du manque de services de soins spécialisés et de neurologues en Asie du Sud-Est et plus largement dans les PRFI (24, 31). La prise régulière et adaptée d'AE constitue le pilier de la prise en charge thérapeutique. Les AE de première génération ont de nombreux effets indésirables et sont sources d'interactions avec d'autres médicaments pouvant conduire à une diminution d'efficacité ou l'augmentation des effets secondaires des co-médications et/ou des AE (32). Les effets indésirables sont l'une des principales causes de perte d'adhésion thérapeutique des AE. Ils peuvent entraîner un arrêt précoce de la prise des traitements chez 25,0 % des patients, mais ils peuvent également empêcher l'atteinte des doses pleinement efficaces et ont un effet négatif sur l'adhésion thérapeutique. Les effets indésirables des AE sont une source majeure d'invalidité, de morbidité et de mortalité et représentent une charge importante pour l'utilisation et le coût des soins de santé (33). Les femmes épileptiques constituent une population spécifique qui a besoin de conseils et d'informations complètes sur les questions liées à la contraception et à la tératogénicité potentielle de l'épilepsie et des AE (34). Malheureusement, il est fréquent que les professionnels de santé prenant en charge les patients n'expliquent pas ou insuffisamment aux patients et à leur famille les caractéristiques de la maladie et les bases du traitement du AE (35). L'information sur les effets indésirables et le bon usage doit être fournie, en même temps que les notices d'utilisation et d'information figurant dans les boites des médicaments. Un temps suffisant doit être prévu lors de la visite au cabinet pour expliquer la gestion appropriée de tout événement indésirable potentiel, ainsi que pour encourager les patients et/ou les membres de leur famille à signaler tout nouveau symptôme qui pourrait être lié à l'AE (36). Les pharmaciens et les vendeurs de médicaments sont souvent le premier et le plus fréquent des points de contact pour les patients avec le système de santé. Ils jouent un rôle important dans l'éducation des PVE, notamment en ce qui concerne les effets indésirables

Licence CC BY-NC-ND 3.0

potentiels et le bon usage des médicaments. Dans la plupart des PRFI, les pharmacies pratiquent une vente non personnalisée et peu réglementaire (souvent sans ordonnance et souvent par du personnel non qualifié) des médicaments en général et des AE en particulier. Il n'y a que peu ou pas de contrôle de qualité et les prix de ventes sont très hétérogènes et sans politique de régulation (37). Cette thèse se propose d'approfondir l'étude de la prise en charge médicamenteuse de l'épilepsie dans trois pays d'Asie du sud-est (la Thaïlande, la RDP Lao et le Cambodge) à travers l'évaluation des déterminants associés à l'accessibilité aux AE.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Epilepsie

1.1. Généralités

1.1.1. Définition et classification de l’épilepsie

La classification relative aux crises épileptiques et à l'épilepsie étaient précédemment établies en 1981 (38). Cette classification a été mise à jour en 1985 et 1989 (39, 40). En 2014, la Ligue Internationale Contre l'Epilepsie (LICE) a élaboré une nouvelle définition de l'épilepsie (41) puis, en 2017, une nouvelle classification des crises épileptiques (42) et des épilepsies a été publiée (43).

L’épilepsie se définie par la survenue chez une personne d’une crise épileptique et qu’il existe "une tendance pathologique et durable à avoir des crises récurrentes". La définition opérationnelle en vigueur dit que l’épilepsie est diagnostiquée lorsqu'un individu a (i) au moins deux crises non provoquées ou réflexes espacés de 24 heures d'intervalle, (ii) une crise non provoquée avec une probabilité supérieur ou égale à 60,0 % d'avoir une autre crise, similaire au risque général de récidive après deux crises non provoquées au cours des dix prochaines années, ou (iii) un syndrome épileptique (43).

La classification des types d'épilepsie a une portée plus large que la classification des crises et tient compte de la possibilité d'avoir plusieurs types de crises. Les types de crises d'épilepsie sont classés comme : (*i*) focale ; (*ii*) généralisée ; (*iii*) Inconnue (44).

L'épilepsie est considérée comme "résolue" si (*i*) un patient atteint d'un syndrome d'épilepsie dépendant de l'âge, est plus âgé que l'âge auquel ce syndrome est actif, ou (ii) un patient n'a pas eu de crises d'épilepsie depuis ≥10 ans et n'a pas pris de médicaments contre les crises épileptiques depuis ≥5 ans (45).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Les autres définitions concernant l'épilepsie (46, 47) sont :

- **L'état de mal épileptique** est un état qui résulte soit de la défaillance des mécanismes responsables de la fin des crises, soit de l'initiation de mécanismes qui entraînent des crises anormalement prolongées. C'est une affection qui peut avoir des conséquences à long terme, y compris la mort des neurones, les lésions neuronales, l'altération des réseaux neuronaux, selon le type et la durée des crises d'épilepsie et la mise en jeu du pronostic vital ;
- **L'épilepsie "Active"** est celle dont souffre une personne épileptique qui a eu au moins une crise au cours des 5 dernières années, qu'il soit sous traitement AE ou pas ;
- l'**épilepsie en rémission avec traitement** est un cas fréquent d'épilepsie sans crise depuis ≥ 5 ans et recevant un AE au moment de la constatation ;
- l'**épilepsie en rémission avec traitement** est un cas fréquent d'épilepsie sans crise depuis ≥ 5 ans et recevant un AE au moment de la constatation ;
- **les événements non épileptiques** sont des manifestations cliniques présumées sans rapport avec une décharge anormale et excessive d'un ensemble de neurones du cerveau.

1.1.2. Physiopathologie

L'épilepsie est causée par des modifications du fonctionnement du système nerveux central dues à la formation d'impulsions nerveuses pathologiques. L'épileptogénèse est provoquée par une excitabilité cellulaire anormale qui résulte d'événements de dépolarisation et d'hyperpolarisation, un absence d'inhibition des circuits nerveux, ainsi que de réseaux neuronaux aberrants qui développent une synchronisation anormale (48). Des troubles dans la transmission de l'influx sont identifiés comme les principaux troubles à l'origine à l'épilepsie. Ils peuvent avoir des causes génétiques ou liés à des malformations pendant le

Licence CC BY-NC-ND 3.0

développement intra-utérin. Des malformations corticales peuvent aussi être épileptogènes et modifient le développement du cerveau qui diffuse l'hyperexcitabilité corticale. Une augmentation du nombre de récepteurs de glutamate et une diminution de ceux de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) dans le cortex cérébral pourraient favoriser l'épileptogénèse. Les causes sous-jacentes et les mécanismes physiopathologiques sont compris pour certaines formes d'épilepsie, par exemple les épilepsies causées par des perturbateurs de la transmission neuronale et les épilepsies dues à des mutations monogéniques. Pour plusieurs autres types d'épilepsie, les connaissances actuelles ne sont que fragmentaires (49). Les mécanismes neurochimiques impliquant le GABA, le glutamate, les catécholamines et les peptides opioïdes sont détaillés ci-dessous :

- **L'acide γ-amino butyrique (GABA) :** plusieurs études ont montré que le GABA est impliqué dans la physiopathologie de l'épilepsie. La réduction de l'inhibition GABA-ergique se traduit par l'épilepsie, alors qu'un renforcement de cette inhibition entraîne un effet antiépileptique. Les potentiels inhibiteurs postsynaptiques (IPSP) diminuent progressivement en amplitude au cours l'activation répétitive des circuits corticaux. Ce phénomène pourrait être causé par une diminution de la libération du GABA, une désensibilisation des récepteurs GABA qui sont couplés à des augmentations de la conductance du chlore ou à des altérations du gradient ionique en raison de l'accumulation intracellulaire de chlore (Cl^-). En cas d'accumulation intracellulaire, la redistribution ionique passive est inefficace. De plus, le co-transport de Cl^--K^+ devient moins efficace pendant les crises car il dépend du gradient en potassium (K^+). Comme le co-transport de Cl^--K^+ dépend de processus métaboliques, son efficacité peut également être affectée par une hypoxie ou une ischémie. Ces mécanismes peuvent jouer un rôle essentiel dans l'ictogenèse et la transition interictale vers une crise.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Plusieurs AE inhibent la transmission GABAergique par l'inhibition de la synthèse du GABA ou par l'interaction avec des sites au niveau du récepteur postsynaptique GABA-(A). Les agents convulsivants qui bloquent l'inhibition synaptique médiée par le GABA, amplifient le mécanisme dendritique générateur de pics impliquant le calcium (Ca^{2+}). On pense que les entrées synaptiques déclenchent et synchronisent ce processus dans l'ensemble d'une population de cellules qui pourraient alors donner lieu à une crise d'épilepsie.

• **Le glutamate :** les synapses glutamatergiques jouent un rôle essentiel dans tous les phénomènes épileptiques. L'activation des récepteurs de glutamate postsynaptiques, tant ionotropes que métaboliques, est proconvulsivante. Les antagonistes des récepteurs du *N*-méthyl-D-aspartate (NMDA) sont de puissants anticonvulsivants. Une sensibilité accrue à l'action du glutamate des récepteurs NMDA est observée dans les tranches d'hippocampe de modèle animanaux chez le rat et dans les tranches corticales de foyers corticaux dans l'épilepsie humaine. Il en résulte une augmentation de l'entrée du Ca^{2+} dans les neurones pendant l'activité synaptique. Les modifications de la fonction métabotropique des récepteurs du glutamate peuvent également jouer un rôle clé dans l'épileptogenèse.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Les crises d'épilepsie sont une complication fréquente de l'urémie. Comme mécanisme sous-jacent possible, l'accumulation d'une série de composés urémiques guanidiniques inhibe la neurotransmission GABA-ergique. Un de ces agents endogènes se comporte en agoniste au niveau du récepteur excitateur NMDA. Chez les patients souffrant de crises d'absence, le glutamate plasmatique augmente de manière significative. Les membranes neuronales sont exposées à des quantités accrues de glutamate extracellulaire, ce qui augmente leur excitabilité. Une étude récente sur un modèle génétique de rat épileptique fournit des preuves d'une interaction des mécanismes glutamatergiques et sérotoninergiques dans le déclenchement et l'entretien des crises épileptiques.

- **Les catecholamines :** les anomalies touchant des catécholamines au niveau du système nerveux central (SNC) ont été signalées dans plusieurs modèles génétiques d'épilepsie. Une diminution de la dopamine facilite l'apparition des crises en abaissant leur seuil de déclenchement. Les souris utilisées comme modèle animal pour le syndrome d'absence présentent des épisodes d’arrêts comportementaux associés des décharges EEG corticale à onde de pointe de 6 à 7 Hz. La destruction sélective du système noradrénergique à la naissance empêche l'apparition du syndrome. Il a donc été suggéré que le syndrome est causé par une hyper-innervation noradrénergique du cerveau antérieur.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- **Les peptides opioïdes :** dans les études expérimentales, les opioïdes et les peptides opioïdes avaient à la fois des propriétés convulsives et anticonvulsives. Les agonistes kappa suppriment les décharges des pointes-ondes dans un modèle animal d'épilepsie absence. Les peptides ayant une action agoniste muscarinique (M) induisent des crises hippocampiques ou limbiques lorsqu'ils sont administrés par voie intraventriculaire, probablement en raison de l'inhibition des interneurones inhibiteurs. Chez les patients souffrant de crises partielles complexes, la tomographie par émission de positons (TEP) a montré que la densité des récepteurs M est augmentée dans le cortex temporal (49).

1.1.3. Classification des crises d'épilepsies

Une crise d'épilepsie est définie conceptuellement comme : "une apparition transitoire de signes et/ou de symptômes due à une activité neuronale anormale excessive ou synchrone dans le cerveau". Cette définition a été actualisée par LICE en 2014 (41). La caractéristique unique de tous les syndromes épileptiques est une augmentation persistante de l'excitabilité neuronale (49). Bien que de nombreux mécanismes pathologiques sous-jacents puissent conduire à l'épilepsie, la cause de la maladie est encore inconnue dans environ 50,0 % des cas (50). En 2017, la LICE a publié le manuel d'instructions pour la classification opérationnelle des types de crises d'épilepsie. Selon ce manuel, les crises d'épilepsies sont classées en crise focale, crise généralisée, crise d'origine inconnue (42).

1.1.3.1. Crises focales

Crises focales sont définies comme des décharges débutant au sein de réseaux limités à un seul côté de l'hémisphère cérébrale. Elles peuvent être très localisées ou plus largement réparties et avoir leur origine dans des structures sous corticales. Les sous classifications sont présentées dans la figure 1. Le type de crise "focale bilatérale tonico-clonique" est une catégorie spéciale en raison de son caractère courant et important, même si elle reflète un

Licence CC BY-NC-ND 3.0

modèle de propagation de l'activité de crise plutôt qu'un type de crise unique. L'expression "focale tonico-clonique bilatérale" remplace l'expression plus ancienne "tonico-clonique secondairement généralisé". Dans la nouvelle classification, le terme "bilatéral" est utilisé pour les schémas de propagation des crises "généralisées".

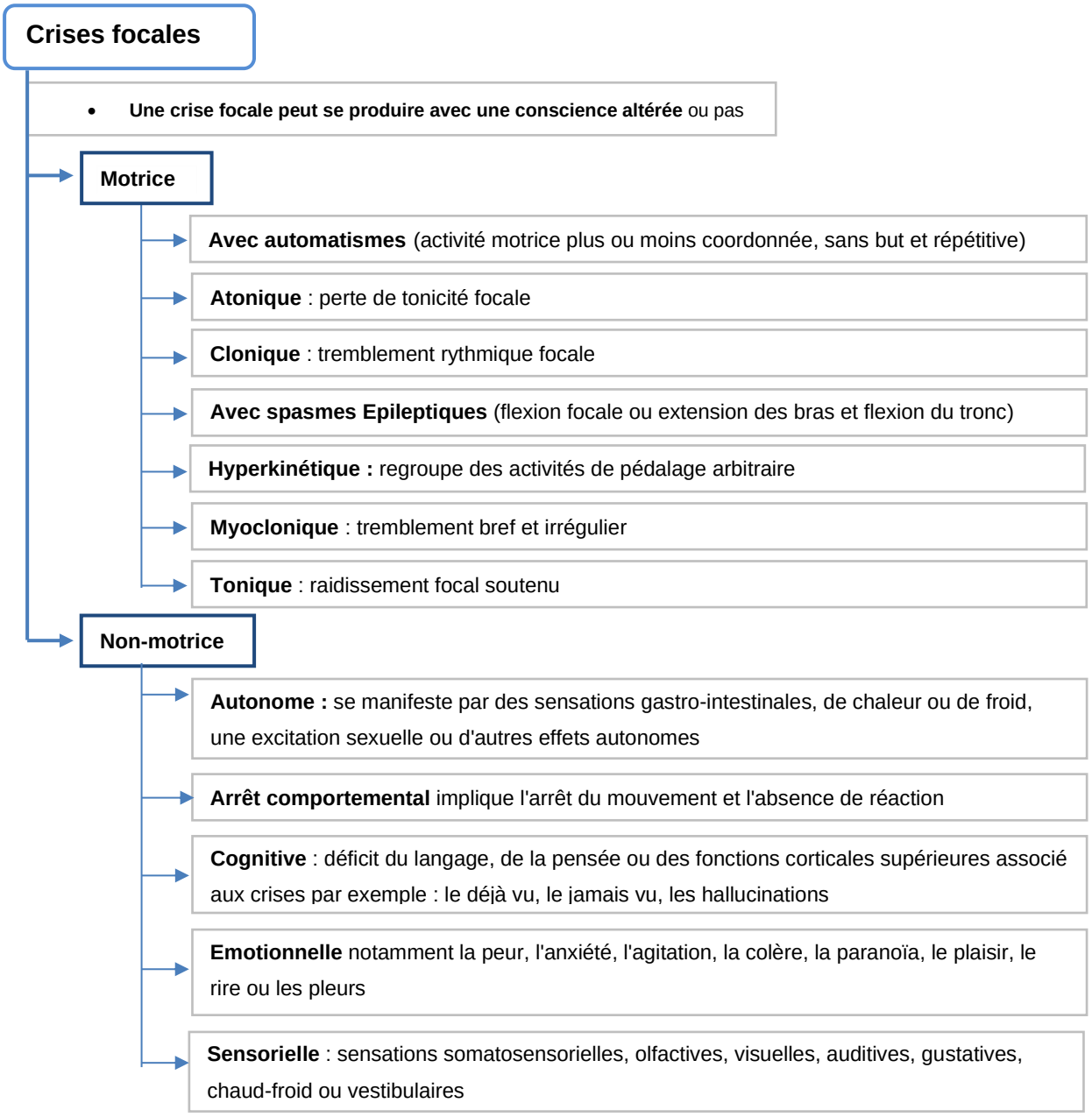


Figure 1 : Classification des crises focales

Licence CC BY-NC-ND 3.0

1.1.3.2. Crise généralisée

Crises généralisées est constituée de décharges débutant en un point quelconque au sein de réseaux distribués bilatéralement et se transmettant rapidement. Les sous classifications sont présentées dans la figure 2.

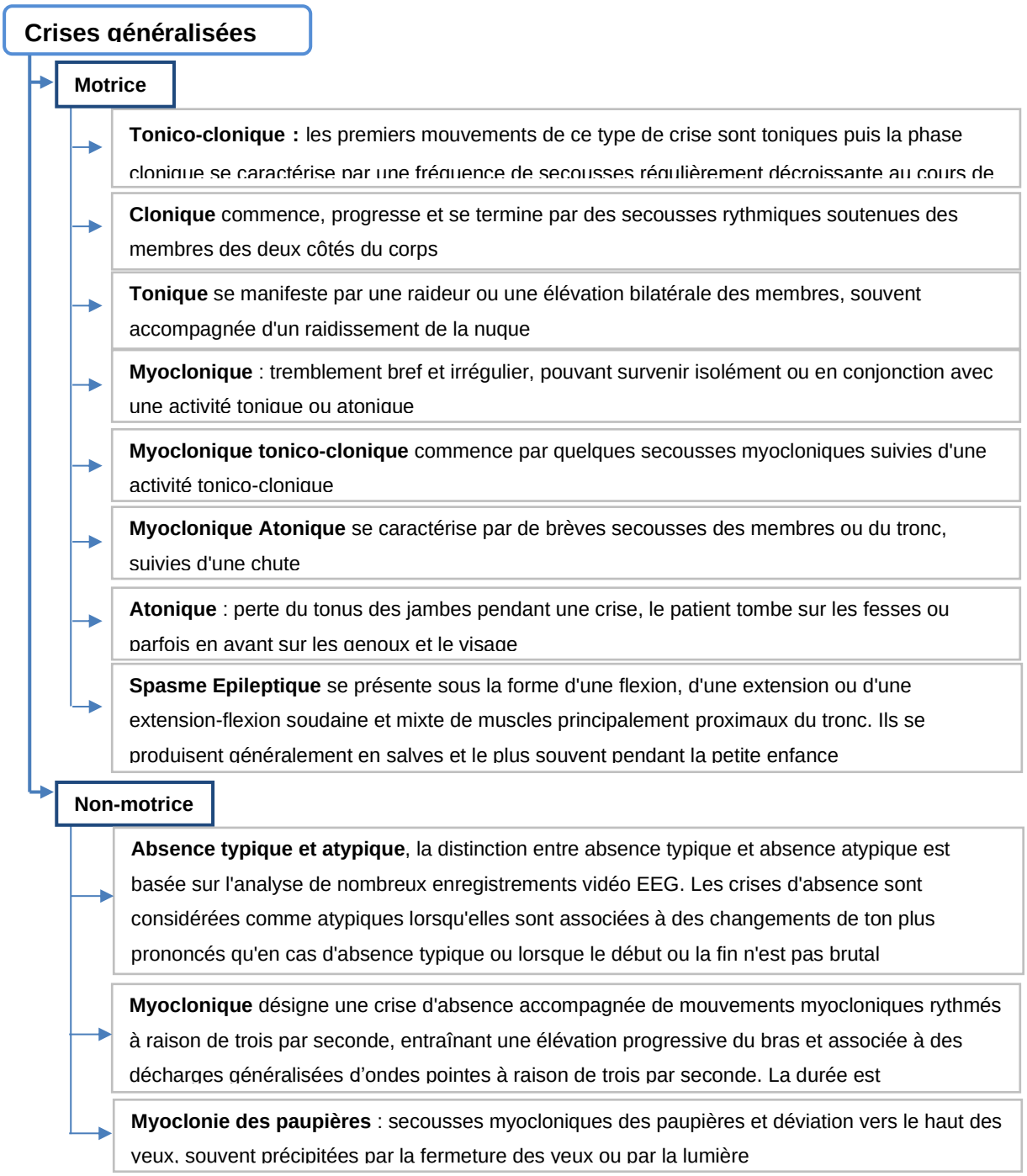


Figure 2 : Classification des crises généralisées

Licence CC BY-NC-ND 3.0

1.1.3.3. Crise d'origine inconnue

Les sous classifications de crise d'origine inconnue sont présentées dans la figure 3.

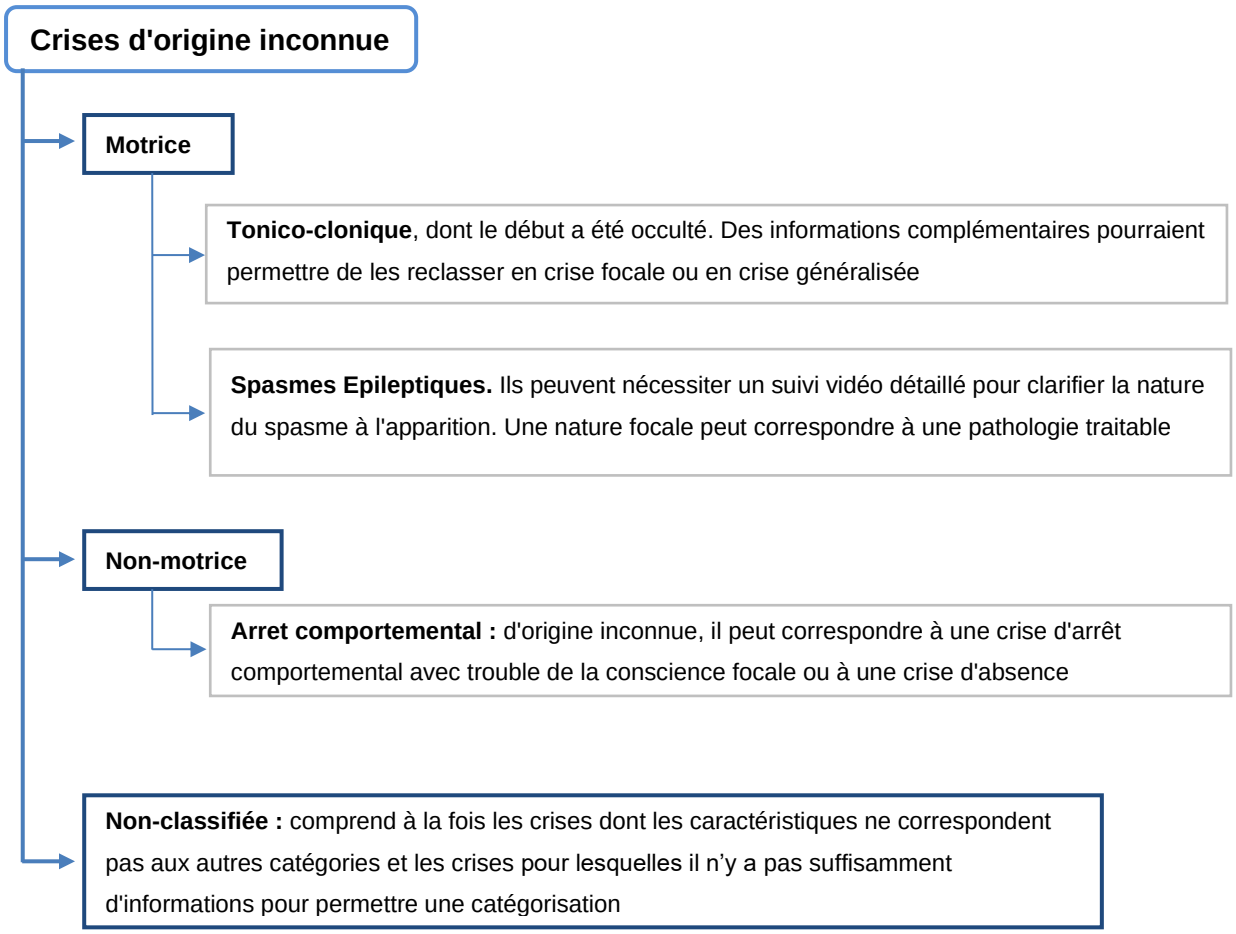


Figure 3 : Classification des crises d'origine inconnue

1.1.4. Etiologies des épilepsies

L'étiologie de l'épilepsie est importante à préciser car elle a toujours des implications thérapeutiques. Les étiologies sont divisées en six sous-groupes (43) :

1. Etiologie structurelle, une découverte sur la neuroimagerie dont on peut raisonnablement déduire qu'elle est à l'origine des crises d'épilepsie du patient en raison de l'EEG et des résultats cliniques concordants.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

2. Etiologie génétique, environ 40,0 % des patients souffrant d'épilepsie ont un profil génétique particulier (49). Une variante spécifique d'un gène ou d'un nombre de copies, considérée comme pathogène pour l'épilepsie conduit à une classification génétique. Le recours aux antécédents familiaux et à la génétique moléculaire peut permettre l'identification de la mutation causale dans un grand nombre de cas. Une étiologie génétique est admise autant contributive aux crises épileptiques que les facteurs environnementaux.

3. Etiologie infectieuse. C'est l'étiologie la plus fréquente d'épilepsies. Il ne s'agit pas de patients avec des crises dues à une infection aiguë. L'excitabilité neuronale secondaire aux signaux pro-inflammatoires induits par les infections du SNC est un mécanisme commun important pour la génération des crises, en plus de divers autres mécanismes spécifiques. Les étiologies infectieuses identifiées sont: la neurocysticercose, l'infection à VIH, à cytomégalovirus (CMV), la toxoplasmose cérébrale, qui pourraient également être à l'origine d'étiologies structurelles (51).

4. Etiologie métabolique. Elle s'applique aux patients atteints d'épilepsie due à un trouble métabolique avec des altérations biochimiques, par exemple les crises dépendantes de la pyridoxine. De nombreuses épilepsies métaboliques sont d'origine génétique, mais certaines peuvent être acquises.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

5. Etiologie immune. Elle concerne les patients atteints d'épilepsie due à une maladie auto-immune. Les anticorps contre les protéines de surface des neurones sont à l'origine de troubles auto-immuns du système nerveux central (SNC), dans lesquels les crises sont la principale ou une caractéristique importante. L'encéphalite limbique médiée par des anticorps est actuellement la cause la plus souvent évoquée dans les crises d'épilepsie d'origine autrefois inconnue. L'encéphalite et l'épilepsie auto-immunes ont été liées à la fois aux anticorps intracellulaires neuronaux (GAD65, ANNA-1 et Ma) et aux anticorps de surface des cellules neuronales (complexe VGKC, NMDAR, AMPA, GABA-B et GluR5). Ces crises peuvent être traitées par une immunothérapie (52).

6. Etiologie Inconnue, pour les patients donc la cause est inconnue (43).

Ces six groupes ont remplacé les étiologies idiopathiques, symptomatiqueset cryptogéniques (44).

1.1.5. Diagnostic

Pour établir un diagnostic d'épilepsie, (i) la première étape est de savoir si l'épisode était une crise d'épilepsie ou un événement non épileptique ; puis (ii) dans le cas d'une crise épileptique, quel est le type de crise ; (iii) déterminer l'étiologie ; (ix) préciser, si possible, le syndrome épileptique. Cette démarche est importante pour sélectionner le meilleur traitement possible (53). Dans la pratique, le diagnostic de l'épilepsie est basé sur la clinique, mais elle ne permet pas toujours d'établir le syndrome épileptique (54). Le manque de précision diagnostique reste un problème majeur. Le taux d'erreurs de diagnostic est compris entre 4,6 % et 30,0 % (55). Il est donc important d'être conscient des formes hétérogènes et parfois subtiles de l'épilepsie et des diagnostics différentielles (56).

L'EEG a été recommandée par la LICE dans le diagnostic de l'épilepsie car elle peut aider à identifier le type de crise et le syndrome épileptique (57). Les résultats de l'EEG contribuent à la distinction des aspects neurophysiologiques focaux et généralisés de

Licence CC BY-NC-ND 3.0

l'épilepsie. En outre, lorsqu'il est associé à la surveillance vidéo, l'EEG peut non seulement définir les événements épileptiques et non épileptiques, mais l'enregistrement vidéo/EEG pendant la crise est considéré comme essentiel pour localiser la zone épileptogène (58). Chez les patients gravement malades, la surveillance continue de l'EEG peut détecter des crises subcliniques (59).

Le développement récent des techniques d'imagerie modernes, telles que l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la tomographie par émission monophotonique (TEMP) et la tomographie par émission de positons (TEP), a considérablement amélioré la précision de la localisation des foyers épileptogènes (60). La possibilité de détecter des altérations structurelles dans la région temporale en particulier, a été grandement améliorée par l'introduction de l'IRM. Même de petites lésions morphologiques et des anomalies dans la région temporale mésiale inférieure peuvent être détectées par IRM. (60). Seule l'IRM permet de visualiser les changements structurels associés au processus épileptique sous-jacent et les preuves quantitatives de perte de volume de l'hippocampe ont été fortement corrélées avec l'apparition de crises dans les structures temporales médianes (61). Parmi les techniques d'imagerie, la TEP s'est avérée particulièrement sensible, pour la localisation anatomique. L'imagerie du métabolisme cérébral entre les crises par TEP est plus sensible que la mesure du flux sanguin cérébral par TEMP dans l'épilepsie du lobe temporal. En outre, la TEP a une meilleure résolution spatiale et une plus grande polyvalence, car de multiples traceurs peuvent imager divers aspects de la fonction cérébrale (61).

Les enregistrements invasifs sont aussi utilisés chez les patients chez lesquels la zone épileptogène ne peut être localisée par des méthodes diagnostiques non invasives (IRM, TEMP, TEP et EEG) ou est adjacente à un cortex éloquent. Les électrodes invasives les plus couramment utilisées sont les électrodes de profondeur implantées par stéréotaxie et les électrodes à bande ou à grille sous-durales. Les électrodes du foramen ovale et de la péridurale ont un caractère invasif intermédiaire, mais sont moins sensibles. Les électrodes

Licence CC BY-NC-ND 3.0

invasives sont sujettes à des erreurs d'échantillonnage si elles sont mal placées et ne doivent être utilisées qu'après que des évaluations non invasives exhaustives ont (1) échoué à localiser la zone épileptogène et (2) conduit à une hypothèse vérifiable concernant cette localisation. Les études EEG invasives sont associées à des risques supplémentaires qui ne sont justifiables que s'il existe une bonne chance d'obtenir des informations essentielles sur la localisation et sur une zone potentiellement résécable (58).

En cas d'épilepsie auto-immune, le diagnostic peut franchir 3 étapes : 1) Les crises provoquées doivent être exclues et le début des crises doit être précisé ; 2) Les différentes manifestations cliniques associées à l'épilepsie auto-immune doivent être suivies ; et 3) D'autres examens, notamment l'EEG, l'IRM et l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) doivent être effectués. Après avoir évalué les cas en fonction des critères susmentionnés, on peut conclure sur une possibilité élevée, intermédiaire ou faible d'épilepsie auto-immune. Chez les patients épileptiques, chez qui l'auto-immunité est fortement suspectée en raison de l'étiologie des crises, l'immunothérapie et les médicaments AE peuvent être mis en route même si les auto-anticorps n'ont pas été qualifiés et quantifiés; tandis que chez les individus présentant une possibilité intermédiaire d'épilepsie auto-immune, l'identification des anticorps anti-neuronaux de surface est essentielle pour un diagnostic (62).

1.2. Epidémiologie

1.2.1. Épidémiologie mondiale

L'épilepsie est responsable de 0,5 % de la charge totale en morbi-mortalité des maladies dans le monde (63). En 2016, le nombre total de patients souffrant d'épilepsie active (idiopathique et épilepsie secondaire) était estimé à 45,9 millions (64). Chez les enfants et les jeunes adultes, l'épilepsie était la maladie la plus répandue par rapport à toute autre affection neurologique, selon les estimations de l'étude Global Burden Diseases de 2015 (65).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

• **Incidence:** L'incidence de l'épilepsie est comprise entre 40 et 70 pour 100 000 par an dans les pays occidentaux et entre 43 et 47 pour 100 000 par an en Europe (50). Dans les pays à revenus faibles et intermédiaires (PRFI), l'incidence annuelle médiane était de 68,7 pour 100 000 par an (50) . L'incidence en l'Amérique du Sud est élevés, avec des incidences localisées estimées entre 122 - 190 pour 100 000 par an en Équateur. L'incidence en Inde était similaire à celle des pays développés, tandis que celle de la Chine était plus faible (50). l'incidence en Afrique est de 81,7 pour 100 000 (95% CI 28,0-239,5) (66). Il existe une grande variation géographique de l'incidence, comme en Ouganda, où l'incidence ajustée selon l'âge était de 232 pour 100 000 personnes-années dans une zone d'onchocercose endémique et de 77 pour 100 000 personnes-années dans une zone non endémique (50). L'incidence de l'épilepsie dans les pays arabes était de 174 pour 100 000 personnes (67). Il existe une grande hétérogénéité dans l'incidence de l'épilepsie dans les PRFI, dont la plupart est inexpliquée, mais qui résulte probablement de différences dans les facteurs de risque (68).

• **Prévalence :** la prévalence standardisée par âge de l'épilepsie est de 6,2 pour 1 000 habitants (64).

- Les pays d'Asie ont une prévalence médiane estimée à 6,0 pour 1 000 habitants (69). En Inde et en Chine, la prévalence globale ajustée selon l'âge était respectivement de 5,6 et 4,4 pour 1 000 habitants. L'Asie a probablement une prévalence de l'épilepsie plus faible qu'ailleurs, mais il existe également un déséquilibre régional dans la collecte de données sur l'épilepsie (69). Dans les pays arabes, la prévalence variait entre 0,9 (Soudan) à 6,5 pour 1 000 (Arabie Saoudite), avec une médiane de 2,3 pour 1 000 (67).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- En Amérique latine, la prévalence médiane était de 17,8 (entre 6 à 44,3) pour 1 000 et la prévalence médiane de l'épilepsie active, de 12,4 pour 1 000.
- Les études de prévalence en Afrique montrent des variations significatives entre les pays (66). La prévalence variait de 5,3 à 12,5 pour 1 000 habitants. La prévalence de l'épilepsie active au Kenya était de 4,5 pour 1 000 habitants (50).

La prévalence de l'épilepsie dans les PRFI est plus élevée que dans les pays à revenus élevés, probablement parce que la mortalité due à l'épilepsie est sensiblement plus élevée dans les PRFI avec des ressources pour la prise en charge limitées (68). Une prévalence médiane de l'épilepsie a été estimée à 15,4 pour 1 000 (entre 4,8 à 49,6) pour les études rurales et 10,3 pour 1 000 (entre 2,8 à 38,0) pour les études urbaines dans les PRFI (70). La prévalence plus élevée de l'épilepsie dans les zones rurales pourrait être due à une plus forte prévalence des facteurs de risque (68).

- **Mortalité:** la mortalité de l'épilepsie, mesurée par le ratio standardisé de mortalité (SMR), est 2,6 fois (1,3-7,2) supérieure à celle de la population non épileptique dans les pays en développement (71). Le taux de mortalité annuel des personnes épileptiques est beaucoup plus élevé dans les PRFI (19,8) que dans les pays développés (1,6). Dans les PRFI, la surmortalité est plus susceptible d'être associée à des causes imputables au manque d'accès aux services de santé, un retard ou une absence de prise en charge de l'état de mal épileptique et à des causes évitables telles que les noyades, les traumatismes crâniens et les brûlures (72).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Les SMR les plus élevés ont été estimés chez les patients souffrant d'épilepsie symptomatique (3,7) et l'épilepsie due à un trouble neurologique congénital (25,0). Le SMR était plus élevé chez les femmes que chez les hommes et il était particulièrement élevé chez les 15-29 ans, compris entre 23,3 et 40,2. Les décès directement liés à l'épilepsie comprennent les accidents (noyades ou brûlures), l'état de mal épileptique et la mort subite due à l'épilepsie (68). Le taux d'incidence de la mort subite due à l'épilepsie chez les personnes vivant avec l'épilepsie est de 1,2 pour 1000 personnes-années, allant de 1,1 chez les moins de 16 ans à 1,3 chez les plus de 50 ans (73).

1.2.2. Epidémiologie en Asie du Sud-Est

Sur la prévalence de l'épilepsie au Vietnam, la première étude porte-à-porte publiée en 2005, a fait état d'une prévalence élevée, de 10,7 pour 1 000 habitants, mais celle-ci provenait d'une région où l'incidence de la neurocysticercose était élevée (74). En 2007, une deuxième étude réalisée dans une communauté rurale du nord du Vietnam a fait état d'une prévalence estimée à 7,5 pour 1000 habitants et à 5,5 pour 1000 habitants pour les épilepsies actives (75). Une étude récente a indiqué une prévalence de 4,4 pour 1000 habitants, inférieure à celle des études précédentes avec une incidence ajustée en fonction de l'âge de 44,8 pour 100 000 habitants (76). Au Cambodge, la prévalence était de 5,8 pour 1 000 (77), tandis que la prévalence en Thaïlande et en RDP Lao était de 7,2 et 7,7 pour 1 000 habitants respectivement (78, 79).

L'épilepsie généralisée était plus fréquente que l'épilepsie focale au Cambodge et au Laos (77, 79). En Thaïlande, les prévalences d'épilepsie les plus élevés ont été enregistrées dans les groupes d'âge de 5 à 9 ans et de 25 à 34 ans (17,0, 17,4/1 000, respectivement) (78). Au Vietnam, une prévalence plus élevée est observée chez les hommes (5,1) que chez les femmes (3,7), chez les personnes ayant un niveau d'éducation inférieur à celui de l'enseignement supérieur et chez les célibataires par rapport aux personnes mariées (76).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Des antécédents de traumatisme crânien, des antécédents familiaux d'épilepsie et l'utilisation de matières fécales humaines pour fertiliser les potagers domestiques ont été identifiés comme des facteurs associés avec l'épilepsie (80). L'incidence observée au Vietnam était plus élevée chez les personnes de moins de 16 ans, chez les personnes ayant un faible niveau d'éducation et chez celles vivant dans des conditions les plus défavorables (76).

1.3. Traitement médicamenteux

Le choix du traitement de l'épilepsie a constitué un défi en raison de la grande hétérogénéité des troubles à prendre en charge, notamment les différences dans les étiologies, les types et la gravité des crises, les caractéristiques neurophysiologiques et de neuroimagerie, les comorbidités et les facteurs individuels (81). L'identification des causes sous-jacentes des crises, si possible et le traitement rapide du trouble sont des éléments clés pour améliorer les résultats du traitement de l'épilepsie (82).

La grande majorité des patients dont les crises sont contrôlables par les AE parviendront à ce contrôle grâce à l'utilisation d'un ou plusieurs des AE dits conventionnels. Plus de 30 médicaments AE sont approuvés pour le traitement des crises et agissent par différents mécanismes pour rétablir l'équilibre entre la voie excitatrice et la voie inhibitrice qui sous-tendent la génération des crises (83). Le traitement AE n'offre pas de guérison permanente. Il vise à obtenir une meilleure qualité de vie pour les patients épileptiques en visant à prévenir l'apparition des crises, tout en limitant les effets indésirables et les interactions médicamenteuses. Une thérapie réussie peut éliminer ou réduire les symptômes et arrêter ou ralentir le processus de la maladie (84). Des études récentes ont montré que jusqu'à 70,0 % des patients épileptiques nouvellement diagnostiqués peuvent être traités avec succès par des AE, de sorte que les personnes concernées ne souffrent pas de crises, à condition qu'elles prennent leurs médicaments régulièrement. Après 2 à 5 ans d'un tel traitement réussi (arrêt des crises d'épilepsie), le traitement peut être interrompu dans 60,0 à

Licence CC BY-NC-ND 3.0

70,0 % des cas (85). Les AE doivent être choisis en fonction du type de crise, type d'épilepsie et d'autres caractéristiques individuelles du patient. L'initiation d'un AE doit commencer par une faible dose, qui est progressivement augmentée si nécessaire, pour obtenir un contrôle complet des crises avec une maitrise des effets indésirables (86).

1.3.1. Histoire du développement des AE

Des médicaments pour la prise en charge de l'épilepsie sont disponibles depuis 1857. Sir Charles Locock, est le premier à avoir utilisé le bromure de potassium pour traiter les crises. Par la suite, le phénobarbital a été recommandé pour le traitement de l'épilepsie par Hauptmann en 1919. Il est toujours l'un des AE les plus fréquemment utilisés et il est considéré comme le traitement le plus coût-efficace dans les PRFI. La phénytoïne a été introduite sur le marché en 1938 et c'est le premier AE développé sur la base d'expériences sur les animaux. La carbamazépine, introduite en 1953, est toujours considérée dans la plupart des pays comme la substance de choix pour les crises focales et tonico-cloniques. Le valproate a été reconnu en 1963 pour ses propriétés anticonvulsivantes. Il est considéré comme une molécule de choix pour tous les types de crises généralisées. Un certain nombre d'AE de nouvelle génération a été introduit au cours des 20 dernières années, notamment la gabapentine, le felbamate, l'oxcarbazépine, la lamotrigine, le levetiracetam, la tiagabine, le topiramate, la vigabatrine et le zonisamide, le pérampanel. Bien que les nouveaux AE offrent parfois des alternatives intéressantes aux AE d'ancienne génération (moins d'effets indésirables, pharmacocinétique plus simple) dans des situations particulières, ils sont pour la plupart utilisé en association et rarement voire jamais en monothérapie. De plus, les nouvelles substances sont beaucoup plus chères et n'ont pas remplacé les anciens AE. En raison de son faible coût, le phénobarbital est un choix raisonnable dans de nombreux pays en développement (87, 88).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Au vu des objectifs de cette thèse, l'étude du traitement médicamenteux se focalisera sur les seuls AE de première génération (phénytoïne, carbamazépine, valproate de sodium et phénobarbital).

1.3.2. Mécanismes d'action

Les modes d'action des AE ne sont pas encore tous totalement compris, cependant trois mécanismes de base sont connus : (i) modulation des canaux ioniques voltage-dépendants (Na^+, Ca^{2+}, K^+) ; (ii) amélioration de la neurotransmission inhibitrice médiée par le GABA ; et (iii) inhibition de la transmission de l'excitation, en particulier médiée par le glutamate (49). Les AE ayant une activité clinique à large spectre exercent souvent une action sur plus d'une cible à la fois. La phénytoïne a un effet plus important sur le canal sodique que la carbamazépine, ce qui retarde plus fortement la récupération par rapport à la carbamazépine. La phénytoïne peut également avoir des effets légers sur le système excitateur du glutamate et sur le système inhibiteur du GABA (89). Le valproate de sodium, un acide gras, possède de multiples mécanismes d'action. Il est classé dans la catégorie des AE ayant des effets potentiels sur le système inhibiteur du GABA et un effet sur les canaux sodiques, toutefois différent de celui de la phénytoïne et de la carbamazépine (90). Les mécanismes d'action des quatre AE étudiés dans cette thèse sont détaillés dans le tableau 1 ci-dessous :

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Tableau 1 : Mécanismes d'action des 4 AE de première génération

Antiépileptiques	Mécanisme d'action moléculaire	Conséquences de l'action
Phénobarbital	Modulateur allostérique des récepteurs $GABA_A$	1. Augmente l'hyperpolarisation de la membrane 2. Augmente le seuil épileptogène 3. Atténue les pics de décharge 4. Aggrave les décharges d'ondes pointes 5. Diminue les salves de décharges focales
	AMPA/antagoniste des récepteurs de la kétamine	1. Diminue la neurotransmission excitatrice rapide 2. Atténue les salves de décharges focales
Carbamazépine	Blocage par stabilisation de l'état d'inactivité rapide des canaux Na^+	1. Potentiel de propagation de l'action de blocage 2. Stabilise les membranes neuronales 3. Diminue la libération de neurotransmetteurs 4. Empêche le déclenchement d'une salve de décharges focales 5. Diminue la propagation des crises
	Inhibition de la transmission glutamatergique et des effets sur les systèmes sérotonine et adénosine	Ces actions supplémentaires contribuant aux effets anticonvulsifs de ce médicament ne sont pas claires
Phénytoïne	Blocage par stabilisation de l'état d'inactivité rapide de canaux Na^+	1. Potentiel de propagation de l'action de blocage 2. Stabilise les membranes neuronales 3. Diminue la libération de neurotransmetteurs 4. Empêche le déclenchement d'une salve de décharges focales 5. Diminue la propagation des crises
Valproate de sodium	Bloqueur de canaux Na+	1. Potentiel de propagation de l'action de blocage 2. Stabilise les membranes neuronales 3. Diminue la libération de neurotransmetteurs 4. Empêche le déclenchement d'une salve de décharges focales 5. Diminue la propagation des crises
	Bloqueur de canaux Ca^{++}	1. Diminue la libération de neurotransmetteurs 2. Diminue la dépolarisation lente (type T) 3. Diminue les décharges de pointes-ondes
	Inhibition du métabolisme et de la recapture du GABA	1. Augmente les niveaux de GABA synaptique 2. Augmente l'hyperpolarisation de la membrane 3. Empêche le déclenchement d'une salve de décharges focales 4. Aggrave des décharges de pointes-ondes

Source : Leppik, Kelly et al., 2006 (91)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

1.3.3. Posologie des AE

- **Phénobarbital :** la concentration plasmatique cible e phénobarbital est comprise entre 10 à 25 µg/mL. Chez les enfants et les nourrissons, le phénobarbital, utilisé à une dose de charge de 15 à 20 mg/kg, produit des concentrations plasmatiques d'environ 20 µg/mL. Pour les adultes, la dose est de 50 à 100 mg deux à trois fois par jour (92). Il faut bien noter que le phénobarbital est lentement transformé dans le foie en un métabolite inactif. Si l'administration du phénobarbital est interrompue, il faut 4 jours pour que la moitié de la dose ingérée soit éliminée de l'organisme. Cela présente des avantages et des inconvénients. Il est possible de prendre du phénobarbital une fois par jour. En revanche, le phénobarbital peut diminuer jusqu'à des concentrations inefficaces si les doses ne sont pas prises pendant 2 jours. D'autre part, le fait que la drogue soit éliminée lentement peut poser un problème pour ajuster une dose excessive par exemple (93).

- **Carbamazépine :** pour éviter ou minimiser ses effets indésirables, il est souvent utile de commencer par une dose test de 100 mg pour déterminer une éventuelle hypersensibilité du patient. Si aucun problème n'en résulte, la dose peut être doublée tous les deux jours pour atteindre 400 mg au bout d'une semaine. Au cours des 1 ou 2 semaines suivantes, à mesure que le cerveau s'adapte et que le foie métabolise plus rapidement la carbamazépine, la dose peut être augmentée (93).

  Pour les adultes et les enfants de plus de 12 ans, la carbamazépine est utilisée à la dose de 200 mg deux fois par jour. Pour les enfants de 12 à 15 ans, la dose ne doit généralement pas dépasser 1 000 mg par jour. Pour les patients de plus de 15 ans, la dose ne doit pas dépasser 1 200 mg par jour. Pour le traitement d'entretien, la dose est ajustée au niveau minimum efficace, généralement de 800 à 1 200 mg par jour.

  Pour les enfants âgés de 6 à 12 ans, la dose initiale est de 200 mg/jour. La dose de carbamazépine est augmentée à intervalles hebdomadaires jusqu'à 100 mg/jour en

Licence CC BY-NC-ND 3.0

deux prises quotidiennes. La dose ne doit pas dépasser 1 000 mg par jour. Pour le traitement d'entretien, la dose doit être ajustée à la dose minimale efficace, généralement de 400 à 800 mg par jour. Pour les enfants de moins de six ans, la dose initiale est de 10 à 20 mg/kg par jour, deux ou trois fois par jour (92).

- **Phénytoïne :** Les patients qui n'ont pas reçu de traitement antérieur peuvent commencer par une dose de 100 mg de phénytoïne trois fois par jour. Chez les adultes, si la maîtrise des crises est établie avec trois doses de 100 mg de phénytoïne par jour, une dose unique quotidienne de 300 mg de phénytoïne à libération prolongée peut être envisagée. Plus la dose de phénytoïne est élevée, moins elle est rapidement transformée en un métabolite inactif. Cette modification de la vitesse de métabolisation de la phénytoïne est d'une grande importance car de petites augmentations de 25 ou 30 mg peuvent être nécessaires pour obtenir la dose permettant le contrôle tout en évitant les effets indésirables (93).

  Les patients ayant des antécédents de maladie rénale ou hépatique ne doivent pas recevoir de dose de charge. A l'initiation, la dose journalière de 1 000 mg est divisée en trois prises (400, 300 et 300 mg) administrées à deux heures d'intervalle. La dose d'entretien usuelle est ensuite instaurée 24 heures après la première dose, avec des déterminations régulières des concentrations sériques.

  Chez les patients pédiatriques, la dose initiale recommandée est de 5 mg/kg par jour en deux ou trois prises, les doses suivantes étant ajustées pour chaque patient jusqu'à un maximum de 300 mg par jour. La dose d'entretien quotidienne recommandée est généralement de 4 à 8 mg/kg. Les adolescents et les enfants de plus de six ans peuvent avoir besoin de la dose minimale pour adulte, soit 300 mg/jour (92).

- **Valproate de Sodium :** La dose initiale est de 10 à 15 mg/kg par jour. La dose doit être augmentée de 5 à 10 mg/kg par semaine pour obtenir une réponse clinique

Licence CC BY-NC-ND 3.0

optimale. Habituellement, cette dernière est obtenue à des doses quotidiennes inférieures à 60 mg/kg par jour. Si la réponse clinique n'est pas satisfaisante, les concentrations plasmatiques doivent être mesurées pour déterminer si elles se situent dans la fourchette thérapeutique de 50 à 100 µg/mL. Aucune recommandation ne peut être faite quant à la sécurité de l'acide valproïque à des doses supérieures à 60 mg/kg par jour. Si la dose quotidienne totale dépasse 250 mg, le médicament doit être administré en doses fractionnées. La probabilité de thrombocytopénie augmente de manière significative lorsque les concentrations plasmatiques minimales totales de valproate dépassent 110 µg/mL chez les femmes et 135 µg/mL chez les hommes. L'avantage d'une meilleure maîtrise des crises avec des doses plus élevées doit être mis en balance avec la possibilité d'une plus grande incidence d'effets indésirables (92).

1.3.4. Effets indésirables des AE

La pharmacothérapie comporte cependant un risque d'effets indésirables, à un taux approchant les 30,0 % après le traitement initial (92). La plupart des effets indésirables des médicaments antiépileptiques sont dose-dépendants. Aussi, lorsque la dose est réduite, les symptômes peuvent disparaître. Une augmentation lente de la dose peut contribuer à réduire la possibilité de tels symptômes. Des efforts doivent être faits pour identifier la dose d'entretien efficace la plus faible (94). La plupart des effets indésirables idiosyncrasique (effets indésirables qui ne peuvent pas être expliqués par les mécanismes d'action connus et se développent de manière imprévisible) se produisent au cours des 2 à 4 premières semaines après la prise de l’AE et ne sont généralement pas liés à la dose ou aux concentrations plasmatiques. Si un effet indésirable idiosyncrasique est constaté, le médicament doit être arrêté (95). Les facteurs qui peuvent entraîner des effets indésirables idiosyncrasiques dû aux AE sont (96) : (i) génétiques, telle que la relation entre HLA-B*1502 et le risque de syndrome de Steven-Johnson retrouvé dans l’utilisation de la carbamazépine chez les asiatiques (97) ;

Licence CC BY-NC-ND 3.0

(ii) âge, les enfants de moins de 2 ans sont plus susceptibles de développer une grave intoxication hépatique au valproate de sodium que les adultes ou les enfants plus âgés (98) ; (iii) des associations médicamenteuses, tels que le valproate de sodium et la lamotrigine, à l'origine d'un risque accru de toxicité cutanée (99) ; (iv) des antécédents d'allergie aux médicaments, comme la survenue d'éruptions allergiques dues à des AE contenant un cycle aromatique ; (v) dose de charge et vitesse de titration et (vi) autres maladies associées à l'épilepsie, comme dans le cas du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), dans laquelle la réactivation de virus comme l'herpès virus humain est soupçonnée d'avoir un rôle pathogène (95).

Les effets sédatifs, qui vont d'une légère somnolence ou fatigue à une profonde léthargie, sont plus fréquents et plus graves avec ces anciennes molécules (100). Les puissants effets inducteurs enzymatiques de la carbamazépine, de la phénytoïne et du phénobarbital peuvent réduire l'efficacité des agents anticonceptionnels hormonaux, augmentant le risque de grossesse non désirée. Ces agents interfèrent également avec le métabolisme des hormones sexuelles, ce qui peut entraîner un dysfonctionnement sexuel et une altération du métabolisme osseux (101). De même, les hommes épileptiques sous traitement chronique par les puissants effets enzymatiques souffrent le plus souvent de taux plus élevés de dysfonctionnement sexuel causé par des perturbations de la fonction endocrinienne reproductive.

Des dysfonctionnements cognitifs tels que des problèmes de mémoire et des difficultés de concentration sont signalés chez près de 48,0 % des patients épileptiques suivant une monothérapie antiépileptique stable avec des médicaments antiépileptiques de première génération (102). Des effets psychiatriques indésirables sont constatés chez environ 15,0 à 20,0 % des patients épileptiques qui prennent des médicaments antiépileptiques. Ces effets comprennent des changements de comportement ou de personnalité (irritabilité, hyperactivité, agitation et comportement agressif), des dépressions et des psychoses (95).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Les éruptions cutanées provoquées par les AE représentent la plus fréquente des réactions idiosyncrasiques. Bien que des éruptions cutanées puissent survenir à chaque fois qu'un AE est administré, le risque est le plus élevé avec la phénytoïne (10,0 %) et la carbamazépine (8,7 %) (103, 104). Un gain de poids cliniquement pertinent (>10,0 % par rapport au poids avant traitement) a été signalé chez 62,0 % des patients en monothérapie avec le valproate de sodium. Le traitement prolongé par des AE enzymatiques a été associé à un risque plus élevé de fractures, d'ostéoporose et de rachitisme. Cette association résulte probablement d'une clairance accrue de la vitamine D et de ses métabolites par le système enzymatique CYP 450, le risque d'ostéopénie ne semble avoir de lien ni avec l'âge ni avec le sexe et a également été signalé chez de jeunes patients épileptiques traités par des AE (105). Un traitement complémentaire avec des biphosphonates, du calcium et/ou des doses élevées de vitamine D doit être envisagé dès le début de l'utilisation des AE. La littérature est riche en documentation de cas de troubles du tissu conjonctif tels que les contractures de Dupuytren, l'épaule gelée, les nodules palmaires et les douleurs articulaires chez les patients prenant du phénobarbital(36). La réversibilité de la contracture est impossible à obtenir une fois qu'elle est établie. Des effets indésirables se produisent également après une utilisation à long terme de certains AE avec des cheveux fins, une alopécie et un changement de couleur des cheveux sous valproate de sodium. L'hyperplasie gingivale et le grossissement des traits du visage sont fréquents après un traitement prolongé par phénytoïne (''hydantoin facies'') et peuvent persister même après l'arrêt du médicament (36). Une étude a indiqué que la combinaison du phénobarbital et de la phénytoïne réduisait le périmètre crânien des nouveau-nés, ce qui n'était pas associé à une réduction du fonctionnement cognitif à l'âge adulte, mais à des problèmes d'apprentissage et à un retard mental (106). La plupart des effets comportementaux ont été constatés chez des patients suivant des thérapies combinant valproate de sodium et phénobarbital (89). Les effets indésirables causés par chaque AE de première génération sont indiqués dans le tableau 2.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Tableau 2 : Effets indésirables courants des AE de première génération

Antiépileptiques	Effets indésirables	Cause
Carbamazépine	Léthargie, vertiges, troubles gastriques et/ou vision floue ou double	Initiation à dose élevée, trop rapidement
	Éruption cutanée	5,0 à 10,0 % des personnes ayant une cause inconnue
	Sédation, hyponatrémie, ostéoporose, dysfonction érectile, troubles des menstruations	Administration à long terme
	Syndrome de Stevens-Johnson, agranulocytose, pancréatite, lupus érythémateux	Effets indésirables rares et graves
Phénytoïne	Léthargie, sédation, éruption cutanée	Augmentation des doses trop rapidement
	Hypertrophie gingivale, ostéoprorose, dysfonction érectile, troubles des menstruations	Administration à long terme
	Syndrome de Stevens-Johnson, agranulocytose, pseudolymphome, atrophie cérébelleuse, neuropathie, lupus érythémateux	Cause inconnue
Phénobarbital	Problèmes de sédation et de comportement, dépression, léthargie, dysfonction cognitive telle que troubles de mémoire	Doses faibles à moyennes
	Diminution de la capacité d'accomplir de manière optimale le travail scolaire ou d'autres tâches intellectuelles et somnolence	Ces effets se produisent à partir des doses de 150-180 mg ou plus
	Éruption cutanée	5,0 à 10,0 % des personnes ayant une cause inconnue
	Contracture de Dupuytren, dysfonction érectile, troubles menstruels, ostéoporose	Traitement de longue durée à fortes doses
	Syndrome de Stevens-Johnson, agranulocytose, insuffisance hépatique	Cause inconnue
Valproate de sodium	Troubles gastriques et Sédation	Lors de la première prise de médicament
	Somnolence, tremblement des mains tendues	Surdosage
	Prise de poids, perte de cheveux, tremblements, troubles de la coagulation, ostéoporose	Administration à long terme
	Syndrome des ovaires polykystiques, syndrome de Stevens-Johnson, agranulocytose, pancréatite, insuffisance hépatique	Cause inconnue

Source : Toledano et al., 2008, Mattson et al., 2003 (36, 93)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

1.3.5. Interactions médicamenteuses des AE

Les médicaments antiépileptiques ont un index thérapeutique étroit et des changements dans la pharmacocinétique peuvent entraîner une efficacité réduite ou des effets toxiques accrus. En outre, les médicaments antiépileptiques affectent l'activité des enzymes de métabolisation des médicaments et la plupart d'entre eux sont des substrats de ces mêmes enzymes. Le traitement par antiépileptiques étant généralement nécessaire pendant plusieurs années, la probabilité est élevée pour que les personnes épileptiques soient exposées à des interactions avec d'autres médicaments utilisés pour traiter des troubles intercurrents ou concomitants. Des interactions médicamenteuses indésirables peuvent survenir lorsque deux ou plusieurs médicaments antiépileptiques sont co-prescrits, ce qui est fréquent chez les patients dont l'épilepsie est pharmacorésistante (94). Une interaction médicamenteuse est définie comme la modification de l'effet d'un médicament causée par l'action d'une autre substance administrée simultanément (107).

Les interactions pharmacocinétiques sont particulièrement fréquentes avec les AE de première génération car ils sont de puissants inducteurs (inhibiteur pour le valproate de sodium) des principales isoenzymes du Cytochrome P450 (CYP). La phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital sont des inducteurs à large spectre du système CYP et de la glucuronosyltransférase (UGT) : ils peuvent augmenter la synthèse des isoenzymes métabolisant les médicaments. L'augmentation de l'activité enzymatique entraîne une augmentation du métabolisme des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes réduisant, de fait, leurs concentrations plasmatiques. Ces médicaments réduisent les concentrations plasmatiques et l'efficacité d'une large gamme de médicaments : les antiinfectieux, les immunosuppresseurs, les contraceptifs oraux (les AE inducteurs d'enzymes peuvent augmenter le métabolisme des œstrogènes et des progestatifs et peuvent réduire les niveaux circulants de ces hormones jusqu'à 50,0 %). Il est donc recommandé pour les patientes qui prennent des AE induisant le système 3A4 d'utiliser des contraceptifs contenant

Licence CC BY-NC-ND 3.0

au moins 50 mg d'éthinylestradiol (32) ou d'autres moyens contraceptifs, le mieux étant la contraception mécanique dans ces situations. Des médicaments de la sphère cardiovasculaire, psychotrope et antinéoplasique (108) et d'autres médicaments antiépileptiques (107) tels que la phénytoïne et le phénobarbital peuvent augmenter la clairance de la carbamazépine, tout en augmentant un de ces métabolite la carbamazépine-10,11-époxyde, augmentant sa toxicité (36).

L'inhibition des enzymes est le plus souvent causée par le valproate, qui augmente les concentrations plasmatiques de nombreux médicaments (109). Il est également un inhibiteur de l'époxyde hydrolase, il peut modifier ainsi la clairance du métabolite actif de la carbamazépine, augmentant ses concentrations et potentialisant ses effets. Il est donc possible d'observer des symptômes de toxicité même avec des taux plasmatiques normaux de carbamazépine. L'acide valproïque peut aussi ralentir l'élimination du phénobarbital et de la phénytoïne. Après son introduction, les concentrations de phénobarbital augmentent sur une période de plusieurs semaines, habituellement de 30,0 à 50,0 % et il peut être nécessaire de réduire la dose de phénobarbital jusqu'à 80,0 %. Dans le cas de la phénytoïne, le valproate de sodium, non seulement inhibe son métabolisme, mais le déplace également de ses sites de liaison aux protéines plasmatiques (107), ce qui rend l'interaction plus complexe et augmente la nécessité de surveiller cliniquement les deux AE et éventuellement de mesurer les concentrations plasmatiques de la fraction non liée (32).

Par ailleurs, certains macrolides tels que la clarithromycine et l'érythromycine sont de puissants inhibiteurs du métabolisme de la carbamazépine et peuvent en augmenter les niveaux circulants jusqu'à 4 fois, ce qui augmente ces effets toxiques. Les sulfonamides inhibent le métabolisme de la phénytoïne et la déplacent de ses sites de liaison aux protéines. Leur administration simultanée peut entraîner des effets toxiques. Comme les antibiotiques de la classe des carbapénèmes inhibent l'absorption intestinale du valproate et provoquent une réduction significative de ses concentrations sanguines, il n'est pas conseillé d'associer ces

Licence CC BY-NC-ND 3.0

médicaments. Dans les pays en développement, la neurocysticercose est souvent associée à l'épilepsie. Son traitement efficace par des agents antiparasitaires (praziquantel et albendazole) peut entraîner des interactions avec les AE (phénytoïne, phénobarbital et carbamazépine). Ces AE provoquent une augmentation du métabolisme du praziquantel, réduisant de 74,0 à 90,0 % ses niveaux plasmatiques, aboutissant à l'inefficacité du traitement. De même, ils réduisent les concentrations circulantes d'albendazole, bien que de façon plus modérée (107)

Bien que les nouveaux AE aient un profil pharmacocinétique plus favorable, ils ne sont pas entièrement exempts d'interactions et ils sont aussi couramment administrés en association avec les anciens AE. Dans tous les cas, la compréhension des interactions potentielles entre les AE et d'autres médicaments est importante pour assurer l'efficacité des AE et prévenir les effets indésirables graves. Pour prévenir les interactions médicamenteuses, la polythérapie doit être réservée aux patients chez qui au moins un essai de monothérapie bien conduite a échoué. Si ce n'est pas possible, la meilleure solution consiste à sélectionner des co-médications moins susceptibles d'interagir (36).

1.3.6. Critères de choix des AE

La monothérapie représente la stratégie de référence dans le traitement de l'épilepsie. L'utilisation d'un seul médicament facilite l'évaluation de l'efficacité et des effets indésirables, réduit la toxicité, diminue le risque d'interactions avec d’autres médicaments, améliore l'observance du traitement, minimise les coûts. Toutefois ce choix n'est pas exempt de risques et reste un processus complexe (110).

La sélection de la thérapie initiale par AE pour une personne nouvellement diagnostiquée ou non traitée nécessite l'intégration de preuves et d'avis d'experts. Le détail du niveau de preuve pour chaque type de crise et de syndrome épileptique selon la ligne directrice de la LICE pour les AE de première génération en monothérapie initiale est indiqué dans la figure4.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

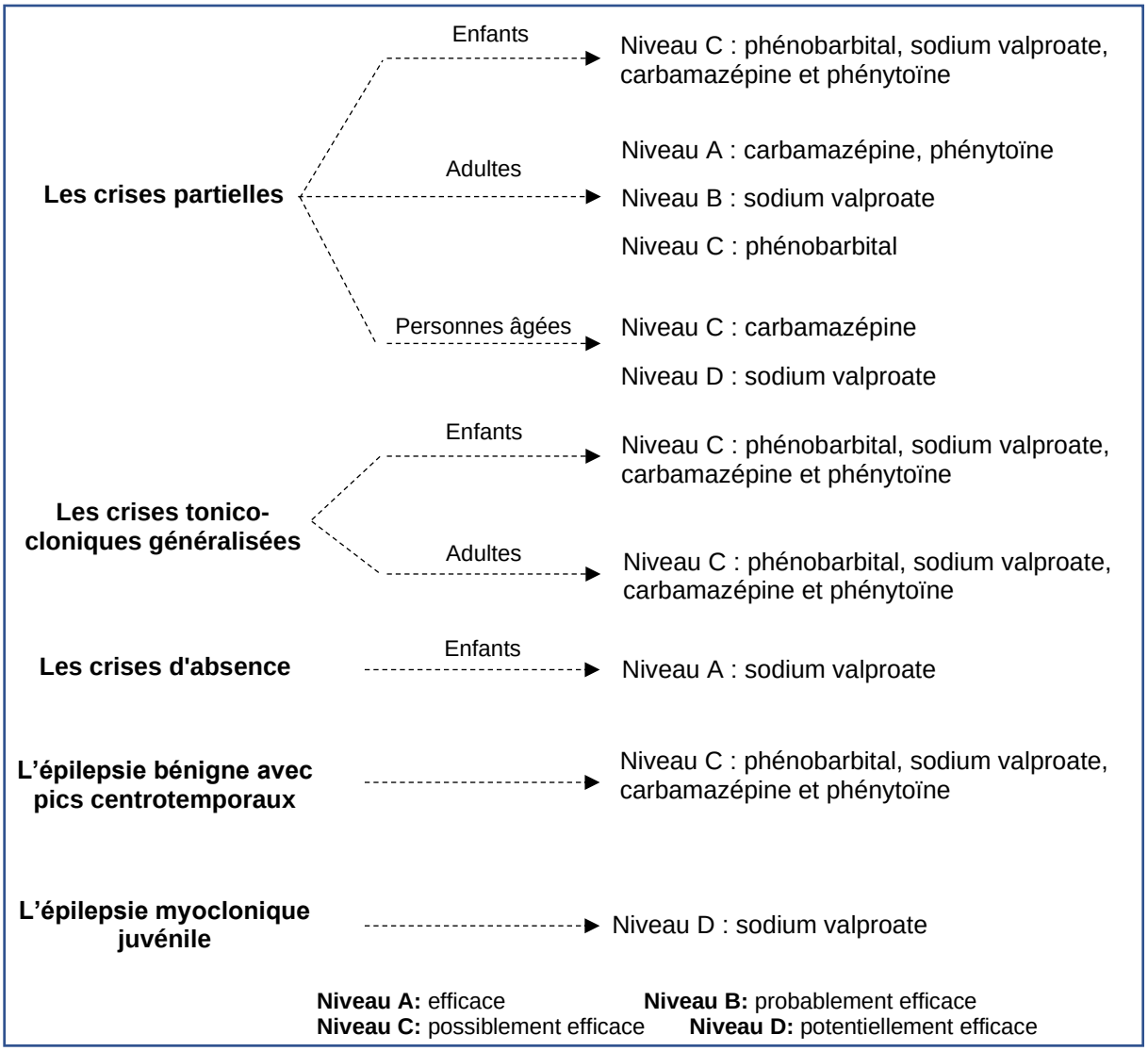


Figure 4 : Niveau de preuve pour chaque type de crise et de syndrome épileptique
Source : Glauser et al., 2013 (111)

Le traitement doit tenir compte du type de crise et, mieux, du type d'épilepsie car un AE peut aggraver l'épilepsie comme cela est le cas pour les absences typiques aggravées par la carbamazépine. L'épilepsie myoclonique juvénile est souvent aggravée par la carbamazépine, moins constamment par la phénytoïne (112).

Une gestion pharmacologique appropriée peut aboutir à un contrôle total des crises pour 60,0 – 70,0 % des patients, et en grand majorité une monothérapie est suffisante. Dans environ 30,0 % des cas le contrôle optimal des crises n'est pas possible (113). Kwan et Brodie

Licence CC BY-NC-ND 3.0

ont rapporté qu'en cas d'échec d'une monothérapie, un deuxième AE approprié s'avérait efficace dans environ 13,0 % des cas (114). Le choix le plus rationnel semble donc être l'utilisation d'un autre médicament de première ligne (monothérapie substitutive). Cependant, il n'existe pas de consensus pour choisir entre la monothérapie substitutive et la bithérapie lorsque la monothérapie de première ligne échoue (115). Il semble que la plupart des cliniciens préfèrent la monothérapie alternative en raison de l'efficacité attendue, de la tolérance et des coûts du traitement pour les patients (116). La polythérapie peut être préférée si le patient tolère bien son premier ou son deuxième AE, mais avec une réponse insuffisante, en particulier lorsqu'il existe un substrat anatomique identifiable pour les crises. La combinaison d'un inhibiteur des canaux sodiques avec un médicament GABAergique pourrait être particulièrement bénéfique. De même, les effets indésirables ou la toxicité d'une combinaison de médicaments pourraient dépasser l'effet individuel de chaque médicament seul (117). Si les médicaments ne donnent pas de succès, la stratégie chirurgicale est envisagée dans le cas des épilepsies focales avec une lésion anatomique circonscrite, une thérapie complémentaire ou une stimulation du nerf vague (92).

1.3.7. Epilepsie chez les femmes enceintes ou en âge de procréer

Chez les femmes épileptiques enceintes ou en âge de procréer se rajoutent de potentiels problèmes liés à la grossesse et à l'accouchement : il s'agit notamment du contrôle des crises, de la tératogénicité des médicaments antiépileptiques et de l'épilepsie en elle-même. Il est recommandé de définir la stratégie de prise en charge de façon pré-conceptuels mais les grossesses non planifiées sont encore fréquentes chez ces patientes (118). De plus, les changements physiologiques pendant la grossesse affectent l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des médicaments antiépileptiques. Le suivi thérapeutique pharmacologique des antiépileptiques peut alors aider à la prise en charge.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

L'exposition prénatale aux AE, en particulier au cours du premier trimestre de la grossesse, est associée à une augmentation de deux à trois fois de la fréquence des malformations congénitales majeures par rapport à la population générale (119). L'effet des AE peut être direct ou médié par des métabolites toxiques, à l'origine d'une disponibilité réduite des folates, des lésions hypoxiques associées aux crises et une prédisposition génétique (120). Le risque de malformation avec la polythérapie est significativement plus élevé, avec un taux de 9,8 %, comparé à la monothérapie (5,3 %) (121). La prévalence des malformations congénitales est plus élevée sous traitement par les anciennes molécules (122).

Le valproate de sodium est le plus tératogène des anticonvulsivants et des thymorégulateurs et les malformations les plus souvent rencontrées sont des spina bifida, des dysmorphies faciales caractéristiques, des fentes faciales, des craniosténoses, des malformations cardiaques, rénales, urogénitales et des malformations de membres (123). La tératogénicité liée au valproate de sodium est significativement plus élevée lorsqu'il est associé à d'autres AE, ou à des doses supérieures à 1000 mg/jour (36). La prévalence des malformations congénitales sous valproate de sodium est estimée d'être d'environ 10,3 % (124). Cet AE est également responsable de trouble du développement avec un quotient intellectuel (QI) nettement plus faible constaté chez les enfants de femmes recevant du valproate que chez ceux qui prenaient d'autres AE tels que la carbamazépine ou la phénytoïne. En outre, les résultats sont nettement moins bons pour les sous-échelles verbale, non verbale et spatiale ; et le besoin d'intervention éducative est huit fois plus important que chez les enfants de mères non épileptiques, avec une notion d'association dose-dépendante (125).

La carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital peuvent augmenter le risque malformatif, mais dans une proportion bien moindre que l'acide valproïque. Les malformations les plus souvent rencontrées avec ces 3 antiépileptiques sont des anomalies de fermeture du tube neural, des fentes labiales, des malformations cardiaques, des hypospadias, des

Licence CC BY-NC-ND 3.0

hypoplasies des dernières phalanges et des ongles, des microcéphalies, des retards de croissance à début anténatal, par contre la diminution du QI n'est pas trouvée (123, 126).

Plus de 95,0 % des femmes enceintes épileptiques accouchent de bébés en bonne santé, même sous traitement médical (127). Plusieurs études suggèrent que les femmes épileptiques doivent être informée de façon précise sur ces risques au début du traitement et lorsqu'elles souhaitent concevoir un enfant (126). Les femmes enceintes doivent être traitées pour contrôler leur épilepsie, avant et pendant la grossesse (127) et si une femme sous valproate découvre qu'elle est enceinte, l'arrêt du valproate de sodium ne doit pas être envisagé brutalement. La surveillance les concentrations plasmatiques des AE est nécessaire car ces concentrations peuvent diminuer surtout pendant le deuxième trimestre de la grossesse. La prise de supplémentation en acide folique d'au moins 0,4 mg par jour est recommandée en pré-conceptionnelle et pendant au moins le premier trimestre de grossesse (128). La prévention primaire de l'anomalie du tube neural grâce à la supplémentation en acide folique permet de réduire les risques de malformations congénitales chez les nouveau-nés (129). En revanche, les fortes doses d'acide folique peuvent entrainer des interactions médicamenteuses avec certains AE (130). La supplémentation en vitamine K est recommandée chez le nouveau-né et la femme enceinte à la posologie correspondant à un risque hémorragique néonatal majoré lors d'un traitement par phénobarbital (123).

1.3.8. Pharmacorésistance

Une étude a indiqué que les proportions de personnes sans crises sont passés de 61,8 % pour le premier AE à 41,7 % pour deux AE, 16,6% pour deux à cinq AE et 0,0 % pour six à sept AE (131). L'épilepsie pharmacorésistance a été définie par un groupe de travail de la Ligue internationale contre l'épilepsie comme l'échec d'essais adéquats de deux (ou plus) AE tolérés, choisis et utilisés de manière appropriée, qu'ils soient administrés en monothérapie ou en association pour obtenir une absence de crise durable (132). Les patients atteints

Licence CC BY-NC-ND 3.0

d'épilepsie pharmacorésistante ont un taux de mortalité d'environ cinq fois plus élevé que celui de la population générale (133). La majorité des patients dont l'épilepsie a été récemment diagnostiquée répondent bien aux AE. L'absence de réponse peut être due à un diagnostic d'épilepsie erroné, à un choix inapproprié d'AE, à un défaut de prise du AE prescrit, à une néoplasie cérébrale sous-jacente, à une maladie métabolique, à un processus immunitaire concomitant ou à un abus de drogues ou d'alcool (134).

La thérapie combinée est largement utilisée chez les patients résistants aux médicaments : combinaison de valproate de sodium et de lamotrigine pour les crises focales et généralisées, de valproate avec éthosuximide pour les crises d'absence, de lamotrigine avec topiramate pour d'autres types de crises. Ces combinaisons semblent produire des effets bénéfiques synergiques (135). L'épilepsie du lobe temporal mésial est la forme la plus courante d'épilepsie résistante aux médicaments, mais elle se prête mieux à un traitement chirurgical que les autres syndromes épileptiques.

Pour les patients souffrant d'épilepsie pharmacorésistante pour lesquels la chirurgie est envisagée des données de la localisation pré-chirurgicale, l'enregistrement de plusieurs crises spontanées via des électrodes intracrâniennes implantées sont nécessaires pour cartographier la zone épileptogène. L'utilisation de la stimulation corticale par des électrodes intracrâniennes pour définir la zone d'apparition des crises est une pratique de plus en plus répandue dans les centres tertiaires de chirurgie épileptique ; cependant, la relation entre l'utilisation de la stimulation corticale pour définir la zone d'apparition des crises et les résultats de la chirurgie n'a pas été évaluée de manière approfondie (81).

Un point important à noter est que les patients identifient l'arrêt des AE comme un objectif important de la chirurgie de l'épilepsie ; cependant, seulement 25,0 – 30,0 % des patients sont sans crise après la chirurgie et sans utilisation d'AE. Néanmoins, environ 70 % des patients sont satisfaits des résultats de la chirurgie de l'épilepsie (136). Les avantages de cette chirurgie sont durables, mais les taux d'absence totale de crises varient selon le type et

Licence CC BY-NC-ND 3.0

le site de l'intervention (lobe frontal 27,0 %, corps calleux 35,0 %, pariétal-occipital 46,0 % et lobe temporal 66,0 %) (137). Les patients dont les crises ne répondent pas à l'intervention chirurgicale ou qui ne sont pas des candidats à la chirurgie peuvent bénéficier de l'utilisation de dispositifs implantables, tels que la stimulation électrique des nerfs périphériques ou du cerveau, ou du régime cétogène, qui est particulièrement utile chez les enfants (138).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Problématique de la prise en charge thérapeutique de l'épilepsie dans les pays en développement

2.1. Déficit thérapeutique de l'épilepsie

L'épilepsie est incluse, par l'OMS, dans les troubles courants qui font peser un lourd fardeau sur la collectivité et considérés comme très préoccupants. La prise en charge de l'épilepsie incombe souvent aux professionnels de la santé mentale en raison de la forte prévalence de ce trouble et de la relative rareté des services neurologiques spécialisés, en particulier dans les pays en développement (139). Pourtant, la grande majorité des patients épileptiques, avec un traitement adéquat, peuvent avoir une vie normale (140). Cependant une proportion allant de 75,0 % à 90,0 % des personnes souffrant d'épilepsie dans les pays en développement ne reçoivent pas ou reçoivent un traitement inadéquat pour leur épilepsie, cet indicateur est définit comme le déficit thérapeutique (141). Ce déficit est significativement plus élevé dans les zones rurales par rapport aux zones urbaines (142, 143). L'épilepsie non traitée est un problème de santé publique majeur ; les patients atteints d'épilepsie non traitée sont confrontés à des problèmes de santé potentiellement graves et qui mettent leur vie en danger (144). Divers facteurs ont été identifiés comme étant à l'origine du déficit thérapeutique, notamment la non-inscription dans les priorités de santé en raison des budgets limités, principalement orientées vers des affections transmissibles, telles que les maladies infectieuses (143). Les autres facteurs identifiés sont nombreux tell que :

- un accès limités aux établissements de santé et aux diagnostics notamment à cause d'un déficit en ressources technologiques (appareils d'EEG, scanners et IRM);
- un nombre limité de neurologues; une accessibilité aux traitements limitée à cause d'une faible disponibilité et des prix non abordables pour une majorité de la population
- une stigmatisation et des croyances culturelles pouvant générer une discrimination et des comportements préjudiciables;
- des croyances dans les traitements traditionnels;
- connaissance insuffisante de l'épilepsie et de son traitement par les professionnels de la santé.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Ces causes sont souvent communes aux régions rurales et urbaines dans les PRFI (145-147). Les deux causes les plus souvent décrites comme principalement contributive au déficit thérapeutique sont le coût du traitement et la non-disponibilité des AE (148). En outre, une grande partie des patients épileptiques, bien qu'ils aient été diagnostiqués et qu'ils aient commencé un traitement, abandonnent rapidement le traitement. Les principales raisons de cette interruption sont l'incapacité à payer le traitement et le manque d'informations sur les conséquences de la non-adhésion au traitement (144, 149). La LICE publie un schéma pour comprendre et évaluer l'accès aux médicaments pour les PVE en prenant en considération les éléments suivants : sélection et utilisation rationnelles, prix abordables, financement durable et systèmes de santé et d'approvisionnement fiables (figure 5).

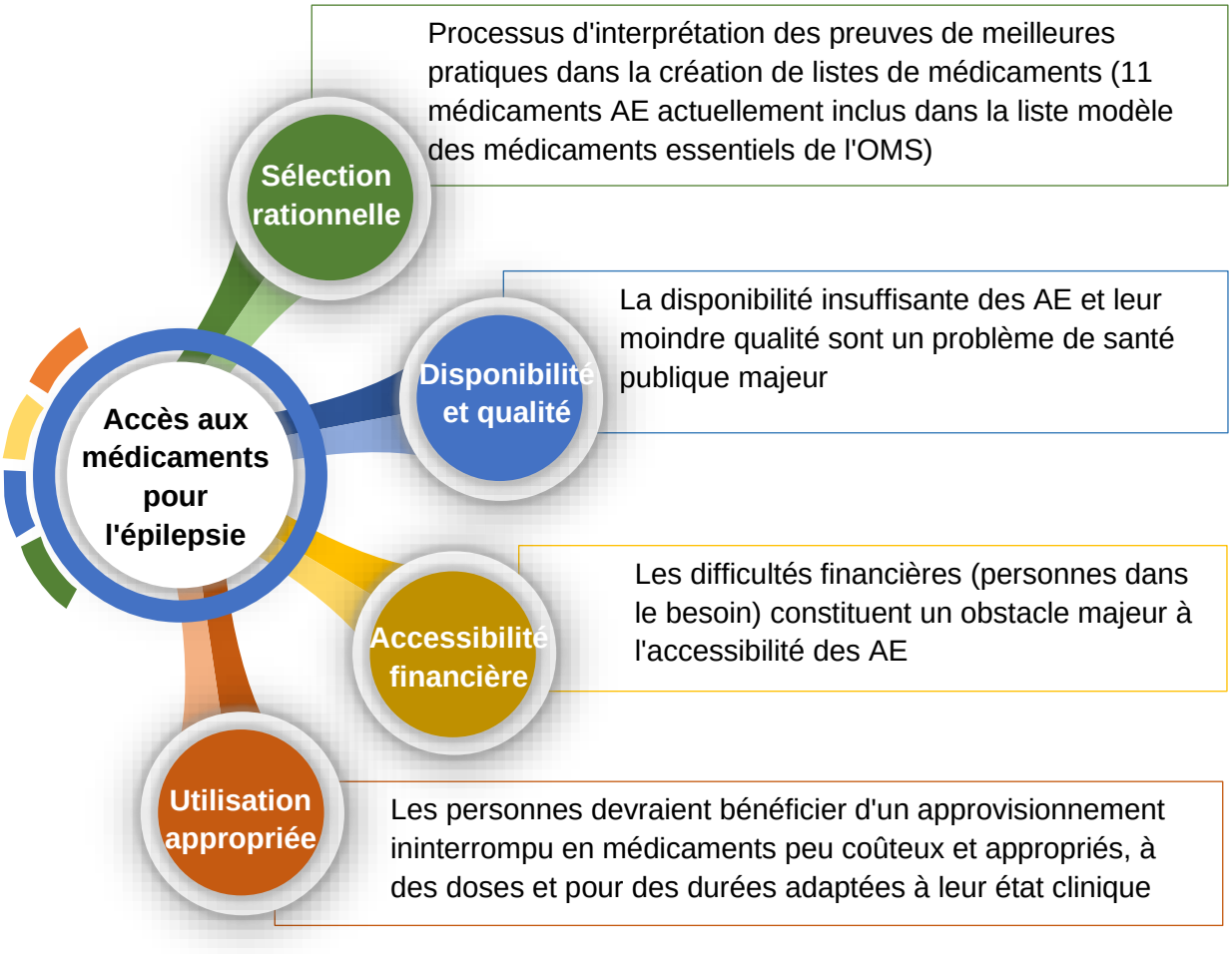


Figure 5 : Les éléments indispensables à l'accès aux médicaments contre l'épilepsie
Source : L'épilepsie, un impératif de santé publique (72).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

La disponibilité et le caractère abordable du coût des médicaments jouent un rôle important et contribuent à l'accès universel aux soins de santé (150). L'augmentation rapide des coûts des soins et le prix élevé des médicaments sont une préoccupation mondiale. Le coût des médicaments représente 20,0 à 60,0 % des coûts des soins de santé dans les pays en développement (151). Le problème est aggravé lorsque les patients doivent eux-mêmes payer leur médicaments ; ce qui est souvent observé dans les pays en développement (151). L'OMS a élaboré un plan d'action mondial qui vise à assurer la disponibilité de 80,0 % des médicaments essentiels, à un prix abordable pour les maladies non transmissible (MNT) dans les établissements de santé publics et privés (152). Les anciens AE bien que officiellement approuvés et figurant dans la liste des médicaments essentiels peuvent ne pas être présents dans les cliniques ou les pharmacies entraînant le paradoxe que les médicaments les plus abordables sont souvent les moins disponibles (153).

2.1.1. Règlementation du phénobarbital au niveau international

Le phénobarbital classé comme substances psychotropes est sous le régime règlementaire de la Convention de 1971 est le plus utilisées des AE ; il s'agit, dans les pays en développement, d'un médicament de première ligne. Cela est principalement dû à sa bonne tolérance, son efficacité satisfaisante et son relatif faible coût (154). Bien qu'il soit un médicament figurant sur la plupart des listes de médicaments essentiels dans les pays en développement, il est également répertorié avec d'autres barbituriques comme "substance réglementée" au même titre que les stupéfiants.

Les restrictions concernent tant le niveau international que le niveau national. Au niveau international, il y a l'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS). Aussi les informations dont dispose l'OICS ne permettent pas de déterminer si ces substances sont disponibles en quantités suffisantes dans tous les pays, en particulier en tant qu'antiépileptiques. Des enquêtes menées auprès d'hôpitaux ont montré que, dans certains pays, les quantités de phénobarbital importées à usage médical sont insuffisantes. L'Afrique reste la région qui compte le plus grand nombre de pays enregistrant peu ou pas de

Licence CC BY-NC-ND 3.0

disponibilité. Les autres régions où la situation ne s'est pas améliorée et dans certains cas s'est aggravée, sont l'Amérique centrale et l'Asie du Sud (155).

La fabrication du phénobarbital a fluctué entre 2004 et 2013, pour chuter brutalement vers la fin de la période. Cette baisse de la fabrication peut être attribuée principalement à une diminution substantielle de la production de la Chine qui est le premier fabricant mondial de phénobarbital (155). Pour assurer la disponibilité des stupéfiants et substances psychotropes selon la recommandation de l'OICS, les gouvernements doivent s'acquitter des tâches essentielles suivantes : (i) évaluer les besoins effectifs des systèmes nationaux de santé en substances placées sous contrôle international, (ii) calculer leurs besoins annuels en ces substances, ainsi que (iii) les obstacles à leur disponibilité et (iv) fournir à l'OICS, en temps voulu, ces évaluations pour les stupéfiants et pour les substances psychotropes (156)

Deuxièmement, au niveau national, une enquête visant à déterminer la réglementation, la disponibilité et l'utilisation du phénobarbital dans 20 pays à faibles revenus a révélé que plus de la moitié des pays dépendent des importations pour leurs besoins en phénobarbital (7). Dans 40,0 % des pays, il existe des réglementations strictes qui limitent sa disponibilité. Par exemple au Burundi, le phénobarbital n'était pas autorisé à entrer dans le pays à partir du poste frontalier, ce qui a entraîné une interruption de trois mois de l'approvisionnement. Son inscription sur la liste des stupéfiants rend cet AE indisponible sur les territoires, bien qu'il soit souvent disponible de manière illicite pour les personnes souffrant de dépendance (7).

2.1.2. Disponibilité et accessibilité financière des AE

Une étude portant sur la disponibilité, le prix et l'accessibilité financière de 49 médicaments pour traiter les maladies cardiovasculaires, le diabète, les maladies pulmonaires obstructives chroniques et des maladies courantes du système nerveux central (SNC) a été menée dans 30 pays de 2008 à 2015 (12). Les prix des médicaments ont été exprimés sous forme de ratios de prix médians par rapport aux prix de références internationaux. Le caractère abordable a été évalué par le nombre de jours que doit travailler le fonctionnaire le moins bien payé pour subvenir à un mois de traitement. Cette étude a révélé que les médicaments pour

Licence CC BY-NC-ND 3.0

le SNC dans les PRFI étaient les moins disponibles et les moins abordables dans les deux secteurs, public (10,2 % et 1,4 jours de salaire) et privé (5,8 % et 2,3 jours de salaire) par rapport aux autre MNT (12).

En 2005, l'OMS a signalé que les prix des médicaments anticonvulsivants se sont avérés excessivement élevés dans les secteurs public et privé dans les PRFI. Le prix de la carbamazépine était près de 5 fois plus élevé dans le secteur public et 11 fois plus élevé dans le secteur privé par rapport aux prix de références internationaux. Les prix des spécialités princeps étaient encore plus élevés, d'un facteur 30. Une fois converti en salaire journalier, le travailleur le moins bien payé devait dépenser entre 2,7 et 16,2 jours de salaire pour un approvisionnement d'un mois en carbamazépine(157). Une autre étude portant sur les médicaments contre des maladies chroniques et qui a recueillis dans le cadre de 30 enquêtes réalisées selon cette méthodologie entre 2001 et 2005 a montré une très faible disponibilité (moins de 10,0 %) de la carbamazépine en Chine, en Inde, au Bengale, au Liban et au Tadjikistan. De même, la disponibilité de la phénytoïne était très faible (<20,0 %) dans tous les pays inclus dans cette étude. Dans le secteur privé, la marque d'origine de la carbamazépine était plus largement disponible que les produits génériques. Par contre le prix du générique était plus abordable (0,8 jour), que celui du princeps (1,7 jours). Pour la phénytoïne, la disponibilité est faible, surtout celui du princeps. Les données sur le prix de la carbamazépine ou de la phénytoïne sont limitées dans le secteur public. Lorsque le secteur public fournit des médicaments gratuitement au patient, il est fréquent que ces médicaments ne soient pas disponibles. Si les patients doivent payer leurs médicaments dans le secteur public, les prix ont tendance à être élevés (4).

En 2011, une enquête menée dans 40 pays et portant sur 2779 points de vente de médicaments (secteurs public et privé) a révélé que les AE étaient peu disponibles, 29,4 % dans le secteur public et 40,3 % dans le secteur privé (158). Après un an, une étude dans 46 pays en développement a évalué la disponibilité, le prix et l'accessibilité financière de cinq AE (le diazépam, la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine et l'acide valproïque) dans les secteurs public et privé. Les données de cette étude ont montré que dans le secteur privé

Licence CC BY-NC-ND 3.0

(42,0 – 70,0 %), la disponibilité des AE était systématiquement plus élevée que dans le secteur public (<50,0 %). Dans les pays à faibles revenus, la phénytoïne générique et la carbamazépine étaient chacune disponibles dans environ un tiers des établissements du secteur public. Dans le secteur privé, la disponibilité était légèrement plus élevée, mais était toujours <50,0 %. Le nombre de jours travaillés nécessaires pour un traitement mensuel de carbamazépine générique et princeps était plus faible dans le secteur public (2,7 et 10,3 jours de salaire, respectivement) que dans le secteur privé (5,2 et 16,2 jours de salaire, respectivement). De même, le nombre de jours travaillés requis pour la phénytoïne générique et princeps était plus faible dans le secteur public (1,5 et 1,0 jours de salaire, respectivement) que dans le secteur privé (2,4 et 2,5 jours de salaire, respectivement). La disponibilité du phénobarbital générique et princeps dans le secteur privé était de 69,6 % et 55,0 %, tandis que seul le phénobarbital générique était disponible, à 44,0 %, dans le secteur public. L'acide valproïque princeps était très disponible dans le secteur privé (100,0 %) par rapport au secteur public (15,0 %). Les données sur le prix n'ont été calculées que pour le phénobarbital et l'acide valproïque princeps dans le secteur privé (3,0 et 7,7 jours de salaire). Cette étude a montré une amélioration au niveau de la disponibilité par rapport aux études précédentes mais le prix des AE reste élevé (11). Les résultats d'une étude menée en 2015 sur la disponibilité des médicaments antiépileptiques en Europe ont montré que la disponibilité des anciens AE s'élevait à 62,0 % (de 33,0 à 89,0 %) dans les pays à revenus intermédiaires inférieurs de l'Europe. Les AE les plus récents n'étaient disponibles dans aucun des 12 PRFI. Les résultats ont également confirmé que le coût élevé, la disponibilité irrégulière et l'absence de remboursement des médicaments étaient les principales causes barrières à l'accès aux AE (159).

Une étude menée en Chine en 2018 (160) a révélé que le princeps de la phénytoïne et de la carbamazépine n'ont pas été retrouvée dans les secteurs public et privé. Le princeps de valproate de sodium n'a été retrouvée que dans le secteur privé, mais dans moins de 25,0 % des cas. Pour le générique le moins cher, la phénytoïne était disponible à moins de 50,0 % dans les deux secteurs. La disponibilité de la carbamazépine était plus élevée dans le secteur

Licence CC BY-NC-ND 3.0

privé (<75,0 %) que dans le secteur public (<50,0 %). Une autre étude, dans la même province, a montré une disponibilité diminuée du valproate de sodium de 2010 à 2012 tant dans le secteur public (de 32,0 % à 22,2 %) que dans le secteur privé (69,4 % à 61,1 %) (161). Une étude réalisée dans 111 pharmacies de Zambie en 2007 (162) a révélé que seule la moitié (50,9%) des pharmacies détenait au moins un AE (54,1 % dans le secteur public, 46,5 % dans le secteur privé et 42,9 % dans les organisations non gouvernementales). La disponibilité dans les zones urbaines et rurales était respectivement de 55,4 % et 48,1 %. La disponibilité spécifique des AE était de 24,3 % pour la carbamazépine à 200 mg, 18,9 % pour le phénobarbital à 30 mg, 3,6 % pour l'acide valproïque à 200 mg et 2,7 % pour la phénytoïne à 100 mg. En outre, les sirops pédiatriques d'AE sont globalement indisponibles en Zambie (10). Au Sri Lanka, les sirops pédiatriques de carbamazépine étaient disponible mais avec un coût très élevé : pour un enfant nécessitant 150 mg de carbamazépine par jour, l'achat du traitement mensuel coûtait 5 jours de salaire pour les fonctionnaires les moins bien payés (163). Par contre au Sri Lanka, 200 mg de valproate de sodium (4,7 jours de salaire) et surtout la phénytoïne 100 mg (1,1 jours de salaire) étaient abordables (164).

La disponibilité des AE à Madagascar était élevé par rapport aux autres études (165). La carbamazépine et le diazépam étaient les plus disponibles : 91,0 % des structures de délivrance, suivis par le phénobarbital, la phénytoïne et le valproate de sodium qui étaient disponibles dans 83,0 %. Les AE trouvés étaient principalement des génériques (73,0 %) et principalement fabriqués en Chine, en Inde et localement à Madagascar. Le phénobarbital 100 mg était le plus accessible, vendu à un prix compris entre 0,03 et 0,12 USD l'unité. Une étude menée dans 44 établissements de santé (publics, privés, organisations non gouvernementales) au Malawi a montré que la disponibilité globale des AE était bonne (166). Parmi les AE, le phénobarbital sous forme de comprimés était le seul médicament abordable, nécessitant moins d'une journée de travail pour un mois de traitement. Tous les autres AE, en revanche, étaient peu abordables et nécessitaient entre trois et 12 jours de travail, en

Licence CC BY-NC-ND 3.0

particulier le valproate de sodium (47,2 jours dans des cliniques, 11,8 jours dans des pharmacies et 6,2 jours dans les établissements non gouvernementaux).

2.1.2.1. Disponibilité et accessibilité financière des AE en Asie du Sud-Est

Thaïlande

Une enquête menée en 2007 dans 559 hôpitaux publics de toute la Thaïlande (167) a révélé que les AE standard étaient largement disponibles dans les établissements public, 99,9 % pour le phénobarbital, 96,0 % pour la phénytoïne, 97,9% pour la carbamazépine et 89,0% pour l'acide valproïque. De nouveaux AE étaient également disponibles, comme la gabapentine (77,6 %), le topiramate (63,9 %), ou le levetiracetam (46,0 %). Les hôpitaux universitaires, le département de la santé mentale, le département des services médicaux, les hôpitaux centraux disposaient des nouveaux AE alors que les hôpitaux communautaires et généraux n'en avaient pas. Il a également été constaté que les hôpitaux communautaires manquaient d'AE administrable par voie intraveineuse. De plus, une autre étude réalisée en 2013 a fait état de la bonne disponibilité des AE dans 277 hôpitaux du nord-est de la Thaïlande. Dans les hôpitaux généraux, les quatre médicaments antiépileptiques standards étaient disponibles : carbamazépine (100,0 %), phénobarbital (88,2 %), phénytoïne (88,2 %) et valproate de sodium (82,3 %). Dans les hôpitaux communautaires, les AE standard étaient disponibles à hauteur de 91,5, 78,9, 84,2 et 85,4 %, respectivement. Les hôpitaux disposaient d'au moins un des nouveaux AE à hauteur de 40,07 % (168). Dans le secteur public, les prix des marques innovantes de phénytoïne et de carbamazépine ont été vendus aux patients à des prix très élevés (15,8 et 6,1 fois comparé au prix de référence international). Les génériques de phénytoïne les moins chers ont été vendus aux patients en moyenne à 5,7 fois le prix de référence international. Il a été constaté que dans différents hôpitaux publics, les mêmes produits étaient vendus aux patients à des prix différents (13). La disponibilité et le coût des AE dans les établissements de santé privés n'ont pas été évaluée jusqu'à présent.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Vietnam

Une étude menée dans 33 pharmacies publiques et privées du district de Long Xuyen a montré que 57,0 % des pharmacies disposaient d'au moins un AE (169). Une proportion de 51,5 % des pharmacies disposaient de carbamazépine, 36,4 % de phénytoïne, 30,0 % de valproate de sodium. Le phénobarbital, strictement réglementé, n'était disponible que dans le centre médical de district de Long Xuyen et dans le centre hospitalier de ce district. Tous les AE disponibles, à l'exception du phénobarbital, étaient importés d'autres pays tels que l'Italie, le Canada, la France et l'Inde. L'AE le moins cher était la carbamazépine 200 mg. Son coût quotidien était de 0,1 euro et le coût du traitement pour un mois représentait plus du 1/10ème du salaire d'un Vietnamien travaillant dans le secteur de la santé publique. Par conséquent, ce produit reste cher et inabordable pour les personnes les plus pauvres, qui n'ont pas accès à un traitement gratuit.

Laos

Une étude menée dans la capitale en 2007 a indiqué que le phénobarbital 100 mg était disponible dans la moitié (53,0 %) des pharmacies privées (niveau I et II) (170). En 2009, une enquête randomisée dans 238 établissements de santé publics a documenté la faible disponibilité du phénobarbital (39,0 % des hôpitaux provinciaux, 12,5 % des hôpitaux de district et 7,0 % des centres de santé). En outre, aucun médicament n'était disponible sous forme pédiatrique (171). En 2012, une étude nationale a porté sur 147 points de vente (16 hôpitaux provinciaux, 11 hôpitaux de district, 36 centres de santé, 84 pharmacies (niveau I, II et III). La disponibilité des AE était faible (18,3 %) et seuls deux AE étaient retrouvés : phénobarbital et phénytoïne. Ils étaient disponibles dans 93,7 % des hôpitaux provinciaux, 18,2 % des hôpitaux de district, 10,7 % des pharmacies privées, en particulier dans 10,0 % des pharmacies de niveau III (8). Les coûts des médicaments variaient considérablement selon la marque et l'origine. Le phénobarbital (100 mg) fabriqué au Laos était vendu au prix

Licence CC BY-NC-ND 3.0

moyen de 0,07 USD par comprimé, soit 30,0 % moins cher que l'équivalent importé (170). Le coût direct du médicament pour un adulte (100 mg par jour) par mois et par an atteindrait environ 2,1 USD et 25,2 USD, respectivement. Mais le coût total du traitement dépend principalement du coût de l'accès à un centre de santé (frais de transport etc.), qui est souvent bien plus élevé que coût du médicament lui-même (170). Certains patients vivant avec l'épilepsie ont indiqué qu'ils achètent les AE au personnel de santé, souvent au double du prix ; d'autres les achètent à Vientiane, tandis que quelques autres les obtiennent à l'hôpital de district le plus proche. À la frontière entre la Chine et la Thaïlande, les gens traversent souvent la frontière pour se faire soigner (172).

Aucune étude n'a été réalisée sur la disponibilité des AE au Cambodge.

2.1.3. Qualité des AE

La Soixante-dixième Assemblée de l'OMS en 2017 a simplifié la compréhension mondiale commune et clarifié l'utilisation des termes ci-dessous :

- Les médicaments de qualité inférieure ou "hors spécifications" sont des produits médicamenteux autorisés qui ne répondent pas à leurs normes de qualité ;
- Les produits médicamenteux non enregistrés sont des produits qui n'ont pas été approuvés par la réglementation et la législation nationales et régionales pour le marché au sein duquel ils sont commercialisés ou utilisés ;
- Un médicament falsifié est défini comme un produit médicamenteux qui est délibérément et frauduleusement mal étiqueté : (i) l'identité, le conditionnement des médicaments falsifiés est presque toujours identique à celui du médicament original (contrefaçon lié à la propriété intellectuelle), ce qui rend difficile leur identification sans effectuer une série de tests de détection du contenu médicamenteux ; (ii) la source, il s'agit de produits fabriqués ou distribués par des importateurs, des exportateurs, des

Licence CC BY-NC-ND 3.0

distributeurs qui n'ont pas d'autorisation ; (iii) la composition, ils peuvent contenir des quantités incorrectes de principe pharmaceutique actif (PA), des excipients non inertes et des contaminants dangereux (173).

Les produits de santé de qualité inférieure et falsifiés touchent toutes les régions du monde. Ils peuvent causer des dommages aux patients et ne pas traiter les maladies auxquelles ils sont destinés. Ils entraînent une perte de confiance dans les médicaments, les prestataires de soins et les systèmes de santé. Les médicaments génériques et innovants peuvent être falsifiés (174). Néanmoins, les médicaments de mauvaise qualité ne sont pas limités à des maladies spécifiques et même de simples médicaments contre la toux peuvent devenir dangereux (175). Certaines pharmacopées sont utilisées pour contrôler la qualité des médicaments. Ces référentiels constituent les normes de qualité entre autres pour des médicaments, reconnues au niveau international et pouvant être implémentées dans la règlementation pharmaceutique d'un pays. Ainsi, les médicaments peuvent être contrôlé à l'aide d'une monographie de pharmacopée comportant une liste d'analyses physicochimiques avec la référence à une méthode analytique donnée, avec des critères d'acceptation. Cette monographie constitue la base de la spécification pour le contrôle du médicament et permet de s'assurer que le médicament à bien la qualité requise pour sa commercialisation.

L'OMS estime qu'un produit médicamenteux sur dix dans les PFRI est de qualité inférieure aux normes ou falsifié, en raison du manque de capacité d'assurer pleinement la qualité des médicaments circulant sur leur territoire. Les problèmes ont été principalement documentés dans le domaine du paludisme (176-181) et autres maladies infectieuses, y compris la tuberculose (182, 183) et les médicaments anti-infectieux (184, 185). Seules quelques études ont été réalisées sur les maladies chroniques, notamment sur l'épilepsie. L'utilisation d'AE de mauvaise qualité ou falsifiés entraîne un mauvais contrôle des crises et peuvent être dangereux pour les PVE (22).

Une étude transversale réalisée en 2003 dans une communauté urbaine de Mauritanie (Afrique de l'Ouest) a révélé que 13,7 % (20/146) des échantillons de phénobarbital étaient de mauvaise qualité parce qu'ils ne respectaient pas la teneur en PA (dosage hors des limites

Licence CC BY-NC-ND 3.0

85,0 - 115,0 % de la teneur indiquée sur le conditionnement). Aucun test de dissolution (la capacité d'un médicament à se dissoudre dans une solution et libérer son principe actif) n'a été effectué dans le cadre de cette étude (21). En 2013, les travailleurs communautaires de la Guinée-Bissau du Sud ont signalé une perte du contrôle des crises chez 63,0 % (74/117) des patients dont deux personnes décédées. Des événements similaires se sont produits à Izzi, dans l'État d'Ebonyi, au Nigeria. Deux marques suspectes ont été identifiées comme étant falsifiées car le principe actif n'a pas été détecté et la source (nom et adresse du fabricant) de ces produits n'existait pas. Cette étude suggère qu'un manque d'efficacité inattendu est un indicateur possible d'un produit de qualité inférieure aux normes ou falsifié (18). Deux ans après, l'OMS a été informée par l'Autorité de réglementation des médicaments et des produits de santé du Liberia sur le cas de deux produits sensés contenir 100 mg de phénobarbital. Le médicament ne contenait pas de principe actif et l'étiquetage comportait des fautes d'orthographe "Phenobabbitone" (186). Par ailleurs, des données préliminaires sur la qualité des AE au Kenya et au Gabon, avaient rapporté que 5,0 % des AE censés être du phénobarbital ou de la phénytoïne étaient des faux médicaments (sans principe actif ni composé inconnu) (19). Nizard et collaborateurs ont collecté 41 échantillons d'AE dans le district de Haute Matsiatra à Madagascar, dont seuls 36 ont été analysés car les cinq à base de phénytoïne avaient posé un problème de technique de dosage. Une proportion de 2,8 % (1/36) des échantillons contenait des quantités insuffisantes en PA. Il s'agissait de phénobarbital de production locale. La qualité avait été jugée bonne pour la carbamazépine et le diazépam (165).

Une étude récente réalisée dans 3 pays d'Afrique subsaharienne a identifié qu'un tiers (32,3 %) des AE échantillonnés étaient de mauvaise qualité (26,5 % au Gabon, 37,0 % au Kenya et 34,1 % à Madagascar). Aucun médicament de contrefaçon n'a été trouvé. Le valproate de sodium, la carbamazépine et la phénytoïne présentaient la plus forte proportion de médicaments de qualité inférieure, principalement en raison de l'incapacité des comprimés à se dissoudre. Alors que seulement 5,9 % du phénobarbital était de qualité inférieure. Les AE fabriqués localement en Afrique étaient de meilleure qualité que les AE fabriqués en Chine et

Licence CC BY-NC-ND 3.0

en Inde. Cette étude a indiqué que des conditions de stockage inappropriées telles que la conservation sans contrôle de la température et de l'humidité et le retrait des conditionnements pour une vente « en vrac » sont des pratiques qui entraînent, selon les cas, une dissolution non satisfaisante des comprimés de phénytoïne et de carbamazépine, ou encore une perte de résistance entérique des comprimés enrobés de valproate de sodium. Le comportement non satisfaisant des comprimés de carbamazépine lors des tests de dissolution pourrait être dû au changement polymorphique du principe actif opéré pendant les processus de fabrication (22).

2.1.3.1. Qualité des AE en Asie du Sud-Est

Vietnam

En 2003 dans la ville centrale du Vietnam du Sud (20), dix unités des AE les moins chers au sein des structures investiguées ont été achetés pour constituer un échantillon. Les informations sur l'emballage, la forme galénique et l'aspect du médicament ont été étudiées. Une méthode chromatographique a été utilisée pour le dosage du PA, dont le résultat était jugé satisfaisant à l'intérieur d'un intervalle ±10,0 % de la valeur théorique. Huit échantillons de carbamazépine et huit échantillons de phénytoïne ont été recueillis. Malgré le bon aspect macroscopique et les bons résultats des tests d'uniformité de masse des échantillons d'AE, les résultats des teneurs en PA étaient alarmants sur 65,0 % des échantillons, en particulier pour la phénytoïne. Chaque échantillon de carbamazépine contenait au moins un comprimé sous-dosé en PA. Les huit échantillons de phénytoïne étaient tous non conformes aux critères fixés : soit sous-dosés, soit sur-dosés. Cette étude suggère que des conditions de stockage inadéquates pouvaient être à l'origine des sous-dosages en PA, car les meilleurs résultats ont été obtenus avec un échantillon prélevé chez le grossiste où les médicaments n'étaient pas exposés dans les vitrines (surexposés à la chaleur, à la lumière et à l'humidité). Malheureusement, le test de dissolution des comprimés d'AE n'a pas été effectué dans cette étude.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Laos

Une étude avait été réalisée en 2004 dans 4 districts centraux (Chanthabuli, Saysetha, Sikhot Tabong et Sisathanak) de la municipalité de Vientiane, capitale au Laos (170). La qualité des AE a été examinée à travers la teneur en phénobarbital, définie comme correcte si la quantité ne s'écarte pas de plus de 15,0 % de la dose théorique. Cette étude n'a révélé ni de mauvaise qualité, ni de contrefaçon parmi les 34 échantillons prélevés. Cependant, la teneur en phénobarbital des comprimés à 100 mg produits au Laos (teneur moyenne de 94,7 mg) était sensiblement inférieure (p = 0,005) à l'équivalent importé (teneur moyenne de 99,7 mg). Des contrefaçons et une mauvaise qualité concernant d'autres types de médicaments ont été documentées dans ce pays. En 2003, un la qualité de l'artésunate oral dans 12 (sur 18) provinces laotiennes sélectionnées au hasard a montré que 88,0 % de l'ensemble des points de vente où l'artésunate était disponible, vendaient de l'artésunate falsifié, comme le montrent les défauts d'emballage et comme le confirme l'évaluation analytique (187). Bien qu'aucun des médicaments découverts lors de l'enquête de 2012 ne présentait de preuves de falsification (pas de PA ou autre substance), 25,4 % des échantillons étaient en dehors des limites pharmacopées de 90,0 – 110,0 % des teneurs indiquées sur l'étiquette, ce qui suggère qu'ils étaient inférieurs aux normes ou dégradés. En outre, cette étude a identifié des conditions de stockage inadéquates des médicaments telles que aucun point de vente ne stockait ses médicaments dans une pièce climatisée et plus de 30,0 % des échantillons recueillis n'avaient pas d'étiquetage ou pas d'emballage extérieur (188). Une autre étude sur la qualité des médicaments au Laos a démontré que la proportion d'ampicilline, de tétracycline, de chloroquine et d'aspirine de mauvaise qualité variait de 22,0 à 46,0 %. Le point faible de toutes ces études antérieures était l'absence de tests de dissolution dans l'évaluation de la qualité des médicaments (189, 190). Les taux de dissolution des PA sont d'une importance majeure pour toutes les formes galéniques car ils influencent directement le taux d'absorption du médicament dans le tractus gastro-intestinal (GI) (191). En outre, un grand nombre des vendeurs de médicaments ont déclaré qu'ils achetaient habituellement des médicaments auprès de sources non autorisées. Les consommateurs ont signalé que lorsqu'ils achetaient

Licence CC BY-NC-ND 3.0

des médicaments en pharmacie, il y avait habituellement des étiquettes sur les bouteilles de sirops et flacons d'injectables, mais très rarement sur les comprimés, souvent prélevés dans des grands contenants et vendus en vrac, dans des sacs en plastique. En outre, les étiquettes étaient souvent rédigées dans une langue étrangère et même quand elle était disponible au Laos, seules quelques personnes des zones rurales et reculées savaient lire (192).

Cambodge

La qualité des AE au Cambodge n'a pas fait l'objet d'évaluation jusqu'à présent, mais plusieurs études ont documenté des médicaments contrefaits et de qualité inférieure dans ce pays (193). La prévalence des produits de qualité inférieure a été réduite d'environ 92,7 % (2003) à 24,6 % (2010). Toutes les études ont rapporté que le test de dissolution était le critère auquel la plupart des échantillons n’ont pas répondu. Les facteurs statistiquement liés à la qualité de l'échantillon étaient le type d'emballage (blister) et la source du médicament (origine importée) (194). En 2008, des contrefaçons de médicaments antibiotiques (2,9 %) et de médicaments anthelminthiques (4,2 %) ont été signalées. La plupart des contrefaçons ont été collectées dans des emballages ou des conteneurs ouverts et/ou provenaient de l'extérieur du pays et n'étaient pas enregistrées (195-197). Entre 2011 et 2014, une étude a permis de recueillir 647 échantillons d'antimicrobiens dans 353 points de vente de médicaments dans cinq provinces (zones rurales) et à Phnom Penh (une zone urbaine) (198). Une proportion de 1,9 % de ces échantillons n'était pas enregistrée auprès du Département des médicaments et des aliments (DDF). Seuls 15,0 % des points de vente étaient climatisés. Parmi les échantillons fabriqués à l’étranger et localement, environ 20,0 % étaient de mauvaise qualité. Les échantillons de mauvaise qualité étaient nettement moins chers que les échantillons de bonne qualité. Aucun médicament falsifié n'a été détecté. Au cours de la même période, la prévalence de mauvaise qualité des médicaments antipaludiques a été observée dans 12,3 % dans six provinces cambodgiennes le long de la frontière entre la Thaïlande et le Cambodge (199).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Thaïlande

Comme au Cambodge, la qualité des AE en Thaïlande n'a pas été évaluée au cours des dernières années. En 2003, l'OMS a estimé que 8,5 % de tous les médicaments sur le marché en Thaïlande étaient de mauvaise qualité (200). Selon le rapport établi par le centre de notification des problèmes de qualité des médicaments, département des sciences médicales, ministère de la santé publique, en Thaïlande sur les problèmes de qualité des médicaments entre 1998 et 2004, 2922 rapports ont été recensés. En outre, 514 plaintes concernant des médicaments de mauvaise qualité ont été déposées par des clients de toute la Thaïlande auprès du centre de signalement des problèmes de qualité des médicaments, dont 128 médicaments importés (201).

2.1.4. Connaissances sur l'épilepsie et les AE des travailleurs de la pharmacie

L'adhésion thérapeutique, volonté réfléchie de l'individu à prendre en charge sa maladie fait référence à des processus intrinsèques tels que les attitudes et la motivation des patients à suivre leurs traitements. Elle peut être décomposée en trois dimensions : acceptation de la mise sous un traitement médicamenteux, observance d'une consigne de prescription et persistance à suivre cette consigne. C'est un élément essentiel pour la réussite d'un traitement à long terme d'une maladie chronique telle que l'épilepsie. De nombreux facteurs peuvent affecter cette adhésion, notamment la connaissance du patient vis-à-vis de sa maladie et de ses médicaments, son niveau de satisfaction vis-à-vis des soins médicaux et le niveau de complexité de son régime médicamenteux (202). La prévalence de la non-adhésion aux médicaments dans le cas de l'épilepsie varie entre 26,0 % et 79,0 % (203). Cette non adhésion est associée à un risque de décès trois fois plus élevé et est également associée à un plus grand risque d'admission à l'hôpital, de l'ordre de 86,0 % selon une étude publiée en 2008 (204). Une utilisation inappropriée des AE peut entraîner un échec thérapeutique, une mauvaise observance ou l'arrêt du traitement, ou une augmentation des effets indésirables. Les informations apportées par les professionnels de santé sont souvent insuffisantes et le manque d'information concernant les problèmes liés aux médicaments, en particulier les

Licence CC BY-NC-ND 3.0

interactions médicamenteuses et les effets indésirables ont été ceux principalement signalé par les PVE (205). De nombreux exemples de manque de connaissances concernant l'épilepsie et les AE chez les professionnels de la santé ont été rapportés. Une étude a évalué les connaissances des professionnels de santé sur les problèmes des femmes épileptiques (206). Parmi les 202 professionnels (médecins, étudiants en médecine et autres types de praticiens), un sur quatre ne connaissait pas la nécessité de prendre en charge et d'avoir une gestion péri-conceptionnel de l'approche thérapeutique de l'épilepsie chez une femme enceinte. Pour un petit nombre d'entre eux, une mère sous AE peut allaiter son enfant en toute sécurité. Trois-quarts des participants ne savaient pas que les fluctuations des hormones stéroïdiennes endogènes pendant les menstruations pouvaient affecter la fréquence des crises. Trente pour cent ignoraient le risque d'échec des contraceptifs oraux et l'impact des AE sur le tissu osseux. Les participants à cette étude ont indiqué qu'ils souhaitaient être mieux informés sur les questions liées aux femmes épileptiques.

Les pharmaciens sont des professionnels de santé qui ont une place privilégiée pour donner de l'information au PVE et contribuer à une bonne adhésion thérapeutique, en raison de la facilité et régularité d'accès au niveau communautaire (202). Le rôle des pharmaciens va au-delà de la délivrance des médicaments, car ils peuvent fournir des informations essentielles aux patients atteints de maladies chroniques, y compris les PVE. Non seulement les PVE et les pharmaciens devraient discuter des effets indésirables, mais les pharmaciens pourraient aider les PVE à signaler les problèmes liés aux traitements (survenue de crises ou toxicité) de manière organisée (207).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Présentation du programme qualité des antiépileptiques disponibles en Asie du Sud-Est (Quality of AntiEpileptic Drugs in South East Asia ; QUAEDAs)

3.1. Introduction

Le déficit de diagnostic de l'épilepsie n'est pas le seul contributeur du déficit thérapeutique, la non-disponibilité des AE est également un des principaux déterminants dans de nombreux PRFI et ces facteurs constituent probablement l'obstacle le plus important à la réduction de ce déficit (208). La deuxième difficulté la plus souvent mentionnée en matière de traitement est le coût des AE. Ces problèmes sont plus aigus en Asie du Sud-Est où l'absence d'assurance sociale oblige les patients à payer directement pour les soins de santé. Par exemple, le coût du phénobarbital en Asie du Sud-Est est 3 à 6 fois plus élevé qu'en Europe et en Afrique subsaharienne, respectivement (157, 209). Néanmoins, on en sait peu sur les prix réels que les patients payent pour leur AE dans cette région et sur la manière dont ces prix sont fixés. Les patients et même les autorités gouvernementales en charge des médicaments, ne savent souvent pas quels sont les prix les plus bas et comment ils fluctuent (210). La faible dépense en santé par habitant et en particulier en produits pharmaceutiques et le manque de ressources adéquates pour contrôler et surveiller la qualité des médicaments sur le marché génèrent un environnement favorable à l'introduction de médicaments de moindre qualité dans les PRFI. De plus, les conditions climatiques souvent tropicales (température et humidité élevées) peuvent altérer cette qualité pendant la distribution et le stockage (211).

Des AE contrefaits ont été détectés dans de nombreux pays tels que la Guinée-Bissau, le Liberia, le Kenya et le Gabon (18, 19, 186). Avec les médicaments contrefaits, le patient peut être exposé à un risque d'absence de principe actif ou de sous-dosage et à des molécules toxiques (212). Une mauvaise qualité des AE a été signalée comme élevée (65,0%) au Vietnam en 2008 (20). Une étude récente a montré que les facteurs environnementaux (température, humidité relative, lumière) influencent la qualité de la carbamazépine, de la phénytoïne et du valproate de sodium, en particulier la dissolution des comprimés. L'efficacité d'une forme solide orale ne dépend pas exclusivement de la présence de la quantité correcte

Licence CC BY-NC-ND 3.0

de principe actif. Le médicament doit être capable de le libérer, puis ce dernier doit se dissoudre afin de traverser la barrière digestive au bon site d'absorption (22). De plus, des conditions de stockage inappropriées peuvent causer des problèmes de toxicité en raison de l'apparition de substances toxiques par dégradation. L'évaluation de la qualité en bout de chaîne d'approvisionnement, à laquelle le patient est directement exposé n'est pas souvent réalisée. Par ailleurs, la notice du médicament joue un rôle essentiel pour une bonne utilisation des médicaments, incluant les conditions de stockage à domicile. Elle doit être systématiquement jointe aux médicaments. Malheureusement, souvent elle n'est pas remise au patient ou n'est pas du tout adaptée à une bonne compréhension. La langue de la notice est également un facteur limitant l'accès aux données utiles concernant l'utilisation des médicaments.

Les résultats d'études antérieures ont montré une forte proportion de médicaments de mauvaise qualité, mais elle était souvent évaluée uniquement sur la base de l'identification et du dosage du PA. Or, les tests de dissolution et la recherche des produits de dégradation ou des impuretés qui ont été générés par des conditions de stockage défavorables ou au cours du processus de fabrication sont importants pour assurer l'efficacité et l'innocuité du traitement. La stabilité de dissolution d'un médicament peut être définie comme le maintien des caractéristiques de dissolution du produit, dans des limites spécifiées, depuis le moment de la fabrication jusqu'à la date de péremption. Étant donné que la libération d'un PA de la forme administrée par voie orale dans les liquides gastro-intestinaux est une première étape essentielle de l'absorption et de la biodisponibilité du médicament, la dissolution est un paramètre critique pour déterminer la performance et définir la qualité des produits oraux solides (213). Dans la prise en charge de l'épilepsie, la faible marge thérapeutique entre les concentrations efficaces et les concentrations toxiques entraîne la nécessité de contrôler soigneusement tous ces paramètres. Les quelques études qui ont évalué la qualité des AE n'ont pas décrit de manière exhaustive tous les tests pharmacotechniques effectués. En outre, la phase d'échantillonnage, souvent non standardisée, n'a pas été comparable d'une étude à

Licence CC BY-NC-ND 3.0

l’autre et les zones rurales et urbaines n'ont pas été systématiquement évaluées. L'hétérogénéité méthodologique des études précédentes complique donc la comparaison entre les différents paramètres. Afin de compléter et de renforcer ces données, une évaluation systématique avec des méthodes standardisées a été entreprise pour explorer la qualité des AE en Asie du Sud-Est. Ce projet est la suite du projet QUAEDAf (Quality of Antiepileptic Drugs in Africa), en partie publié en 2018 (22). Ce projet visait à examiner la disponibilité, l'accessibilité financière et la qualité des principaux AE dans l'ensemble des structures d'approvisionnement des patients de quatre pays d'Asie du Sud-Est, dont la Thaïlande, le Laos, le Cambodge et le Vietnam, vingt-deux ans après le lancement de la campagne "out of the shadow" et onze ans après le lancement du programme d'action contre les troubles mentaux.

3.1.1. Les systèmes de santé en Asie du Sud-Est

La Thaïlande, le Vietnam, le Cambodge et le Laos (figure 6) font partie de l'Association des Nations de l'Asie du Sud-Est (ASEAN). L'ASEAN est une communauté de plus de 600 millions de personnes vivant dans dix pays, l'une des régions les plus dynamiques du monde (214). Les pays de l'ASEAN sont confrontés à une transition épidémiologique avec une morbidité et une mortalité accrue des maladies non transmissibles. Ces dernières sont désormais responsables de 60,0 % des décès dans la région. Parmi ces quatre pays d'Asie du Sud-Est, le Laos a un taux de mortalité par maladies non contagieuses plus élevé (680 pour 100 000 habitants) que le Vietnam (435,4) et la Thaïlande (449,1) et le taux le plus bas a été constaté au Cambodge (394,0). Malgré le poids des maladies non transmissibles, les données sur la couverture des services liés à ces maladies, en particulier celles liées aux problèmes de santé mentale, ne sont pas disponibles. Il s'agit là d'une lacune importante compte tenu de la charge croissante des maladies non transmissibles et des problèmes de santé mentale dans tous ces pays (215).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

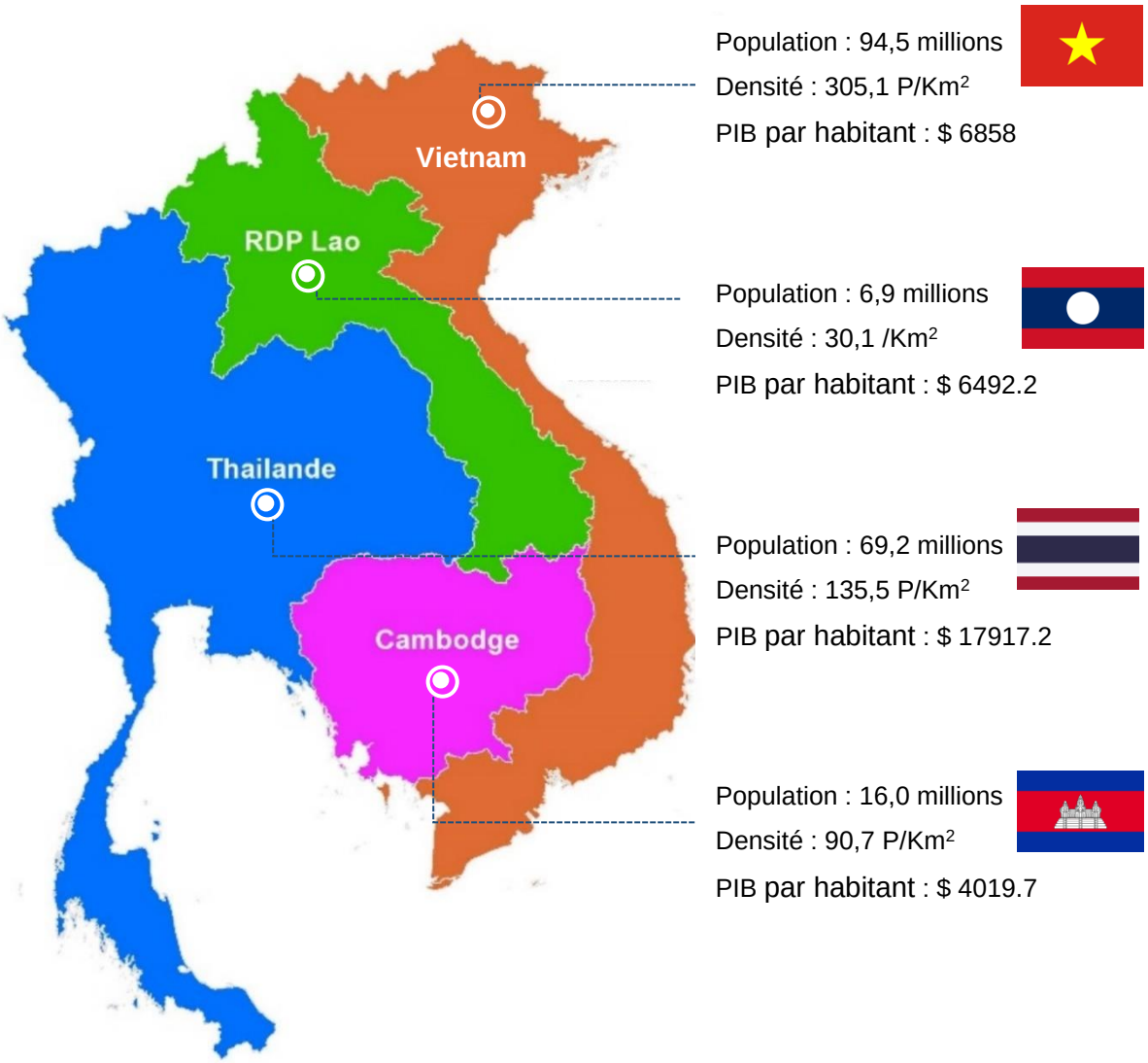


Figure 6: Indicateurs démographiques du Vietnam, Cambodge, du Laos et de la Thaïlande.
Source d'information: la banque mondiale (216)
Produit intérieur brut (PIB) par habitant ($ PPA internationaux courants)
P : personne

En Thaïlande et au Laos, l'hôpital est essentiellement un système public, contrairement au Vietnam et au Cambodge, où il est géré par les secteurs public et privé. La gestion des hôpitaux au Laos, en Thaïlande et au Vietnam est décentralisée vers les unités gouvernementales locales, tandis que le système de gestion du Cambodge est centralisé au ministère de la santé. Un système de santé décentralisé signifie que le gouvernement confie des responsabilités à ses bureaux de santé provinciaux en matière de planification, de financement et de fourniture de services, en veillant à ce que les services de santé soient accessibles et adaptés à la population. L'unité gouvernementale locale agit en tant qu'agent

Licence CC BY-NC-ND 3.0

répondant aux besoins de santé de la population (217). Le système des services de santé en Thaïlande est l'une des principales entreprises de services, qui promeut et développe les capacités et les technologies avancées pour devenir le centre médical de l'Asie (218). Alors que le Cambodge, le Laos et le Vietnam dépendent des financements de leurs partenaires internationaux pour le développement du secteur de la santé. Ces dernières années, ils ont mis en place une politique d'ouverture aux investisseurs étrangers, ce qui peut assouplir les contraintes de capitaux nationaux et pallier les pénuries de l'offre dans le système de santé national. Les hôpitaux étrangers peuvent apporter des connaissances médicales avancées et des équipements spécialisés, offrant ainsi de nouveaux traitements aux patients nationaux (219).

Le ratio des principaux professionnels de la santé en 2019 dans les quatre pays montre qu'il y avait plus d'infirmières et de sages-femmes que de médecins. Le rapport entre le nombre de médecins et la population était de deux médecins pour 10 000 habitants au Cambodge, cinq au Laos et huit en Thaïlande et au Vietnam. Dans ces quatre pays, il y avait moins de quatre pharmaciens pour 10 000 habitants (220). En outre, des recherches récentes ont montré que tous les pays d'Asie du Sud-Est sont confrontés à des problèmes de mauvaise répartition des professionnels de la santé, les zones rurales et reculées étant souvent en manque de personnel. La coordination entre la production de personnel de santé et la capacité d'emploi est faible dans ces pays (221). Malgré un pourcentage élevé de la population thaïlandaise (98,0 %) couverte par le régime de soins de santé universels, l'accès aux soins est limité par la disponibilité des services, en particulier du personnel de santé. Le pays a un faible ratio médecin/population, inférieur à celui d'autres pays ayant un niveau de développement économique similaire. Il existe une grande disparité dans la répartition des médecins et des infirmières entre les zones géographiques, en particulier dans les zones rurales éloignées où il est difficile d'attirer et de retenir des travailleurs en santé qualifiés. Il s'agit d'un défi majeur pour le gouvernement (215). La recherche est utile aux responsables des politiques de santé ainsi qu'aux professionnels de santé pour la prise de décision et

Licence CC BY-NC-ND 3.0

l'amélioration de la qualité des traitements sur la base des directives de traitement dans les hôpitaux publics. La Thaïlande est le pays qui dépense le plus pour la recherche et le développement par rapport au Vietnam et il n'y en a pas au Cambodge ou au Laos (222).

Au Laos, le niveau des dépenses publiques de santé est faible et insuffisant pour répondre aux besoins de santé de la population (223). L'utilisation des services de santé a été limitée en raison de l'éloignement géographique (zones montagneuses) et les disparités en matière de santé existent dans les zones rurales en raison de la pauvreté et de la faible disponibilité des services de santé (224). Les pharmacies privées sont la principale source d'approvisionnement en médicaments pour les maladies mineures. Les cliniques privées aussi ont une place importante, représentant près de la moitié de l'utilisation totale des services de soins de santé. L'hôpital public est souvent le recours pour les cas graves uniquement. Le service public est réputé pour pratiquer des coûts élevés et pour les mauvaises attitudes du personnel (225). Les services de santé de la Thaïlande, du Vietnam et de la Chine sont souvent un recours pour les patients laotiens frontaliers (226).

Le Cambodge est resté le pays de la région qui dépense le plus pour les soins de santé, tant dans les services privés que publics. Le coût élevé de ces soins est un obstacle pour les Cambodgiens (227). Le secteur privé est un important fournisseur de services de santé et a connu une croissance rapide. Parmi les patients cherchant un traitement pour une maladie donnée, seuls 15,0 % se rendent initialement dans un établissement public ; 78,0 % ont recours à des cliniques et à des pharmacies privées. Ce résultat est particulièrement préoccupant étant donné la réglementation inadéquate du secteur privé et la mauvaise qualité des services dans les secteurs public et privé. Les facteurs déterminants dans ce faible niveau de qualité des services sont le manque de travailleurs bien formés, motivés et correctement rémunérés dans le secteur public, ainsi qu'une réglementation et une surveillance inadéquates en matière de qualité et de sécurité (228-230). La plupart des personnes à revenus élevés et certaines personnes à revenus intermédiaires cherchent alors à se faire soigner à l'étranger pour des cas complexes ou urgents, principalement au Vietnam, en Thaïlande et à Singapour.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Au Vietnam, la qualité des services dans le secteur public est nettement supérieure à celle du secteur privé, mais les patients choisissent plus souvent le secteur privé en raison d'une accessibilité plus facile découlant du nombre plus élevé d'établissements de santé privés au niveau des communes (231). Le prix des services est l'une des causes possibles de la forte proportion de paiements directs et de l'inégalité des soins, même dans les établissements de santé publics (232). Un autre problème d'autonomie financière a été mis en exergue : un utilisation excessive des technologies avancées et l'abus de services coûteux pour le diagnostic et le traitement, ainsi que l'association inappropriée entre les secteurs public et privé dans les établissements de santé ont entraîné une augmentation des dépenses (233). La mauvaise répartition des professionnels, rebutés par les bas salaires et les conditions de travail difficiles, est un problème crucial dans les régions éloignées de la capitale (233). Un autre problème est la surpopulation observée aux niveaux central et provincial. La saturation des établissements de santé centraux peut être dû à de nombreuses raisons, telles que : la limitation de la qualité des services aux niveaux inférieurs, l'attente et le besoin de services de santé de haute qualité de la part des utilisateurs, la commodité du transport et les faibles différences de frais d'hospitalisation entre les niveaux (234). En 2005, le Vietnam a été confronté à l'inadéquation du système public en termes d'approvisionnement en médicaments. Les prix des médicaments dans le secteur public étaient plus élevés que dans le secteur privé. Les prix des marchés publics et les prix publics pour les patients étaient élevés, tant pour les génériques que pour les princeps. Alors que les génériques étaient peu disponibles, un grand nombre de princeps se trouvaient dans les points de vente de médicaments du secteur public. Ils étaient alors inabordables pour les fonctionnaires non qualifiés les moins bien payés et donc inabordables pour une grande partie de la population qui gagne moins que ce seuil (235).

3.1.2. Prise en charge de l'épilepsie en Asie du Sud-Est

Le profil des maladies neurologiques en Asie est largement similaire à celui de l'Occident : les maladies cérébrovasculaires, les maux de tête et les crises d'épilepsie étant les plaintes les plus fréquemment observées dans la pratique. Les pays avec un neurologue

Licence CC BY-NC-ND 3.0

ou moins par million d'habitants, comprennent le Cambodge et le Laos. Comme le financement des services neurologiques dans de nombreuses régions d'Asie se fait en grande partie par des paiements directs, les neurologues ont tendance à se regrouper dans les grandes capitales et dans les cabinets privés. La pénurie en neurologues dans les villes de province et pour les patients du public est donc encore plus prononcée. Une pénurie similaire de personnel est observée dans de nombreuses sous-spécialités, dont l'épilepsie. La plupart des capitales disposent généralement de services modernes de neuro-imagerie, tels que la tomodensitométrie et l'IRM. Il en est de même pour les services de neurophysiologie clinique, bien que leur accessibilité soit très variable selon qu'il s'agit d'un milieu urbain ou rural, selon le niveau de développement économique du pays et du système de financement des soins en pratique. À Bangkok, par exemple, les installations les plus sophistiquées pour le diagnostic et le traitement des maladies neurologiques sont disponibles, pour ses résidents et les touristes médicaux du monde entier. A Vientiane, la capitale du Laos, à 500 km au nord, seuls les scanners sont disponibles ; l'IRM, l'EEG et l'EMG ne le sont pas (236). Il n'existe pas de directives nationales pour le traitement de l'épilepsie au Laos et au Cambodge (25).

Quatorze médicaments antiépileptiques : le diazépam, le lorazépam, le chlorhydrate de midazolam, la carbamazépine, le sulfate de magnésium, le phénobarbital, la phénytoïne, le valproate de sodium, le clonazépam, la lamotrigine, le levetiracetam, le nitrazépam, le topiramate, la vigabatrine, sont enregistrées dans la liste des médicaments essentiels de la Thaïlande (237). Seulement sept molécules antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, valproate de sodium, diazépam, gabapentine, lamotrigine) sont enregistrées dans celle du Laos (8ème édition), du Cambodge (9ème édition) et du Vietnam. Il y a 17 hôpitaux psychiatriques en Thaïlande qui fournissent 13,8 lits pour 100 000 habitants. En 2007, il y avait 305 neurologues, 252 neurochirurgiens et 546 psychiatres en Thaïlande. La répartition des neurologues et des épileptologues est concentrée dans les grandes villes. Néanmoins, dans les hôpitaux communautaires, la plupart des PVE étaient soignés par des médecins généralistes. Mais le manque de connaissances sur l'épilepsie a été documenté sur une grande partie des professionnels de santé, en particulier les connaissances relatives à la

Licence CC BY-NC-ND 3.0

prescription des AE. La formation des non-neurologues (médecins généralistes, internistes et pédiatres) dans le domaine des soins aux personnes épileptiques en Thaïlande est un enjeu important. En Thaïlande en dehors de Bangkok, il manque toujours des structures d'investigation ainsi que de services spécialisés pour l'épilepsie. Mettre à disposition ces services dans les hôpitaux communautaires, du moins dans les hôpitaux généraux semble une nécessité (167).

L'épilepsie est incluse dans le programme de la santé mentale au Laos. Par contre Il n'existe pas d'hôpital psychiatrique, ni de budget dédié à la santé mentale. Les patients sont pris en charge dans l'un des deux hôpitaux généraux du Laos : l'hôpital de Mahosot et l'hôpital 103 (hôpital militaire). En outre, les patients doivent payer eux-mêmes les médicaments (238). Le seul programme de santé mentale non gouvernemental en cours au Laos est géré par BasicNeeds, travaillant avec environ 1 500 personnes atteintes de maladie mentale ou d'épilepsie et environ 800 aidants. De 2007 à 2008, BasicNeeds a dépensé 197 783 dollars pour mettre en œuvre le modèle pour la santé mentale et le développement. Étant donné que BasicNeeds se concentre sur certains districts plutôt que sur l'ensemble du pays, il a un impact plus important au niveau des districts que sur le plan national. Un financement supplémentaire pour la santé mentale est venu de l'OMS et Belgian arm of Handicap International (238). Le niveau insuffisant de connaissances sur l'épilepsie parmi les professionnel a été signalé (147) même si le personnel des centres de santé et les médecins des hôpitaux de district sont en théorie formés (239). En outre, le manque fréquent d'AE dans les établissements de santé est associé à un taux de refus plus élevé pour les soins communautaires de l'épilepsie et à un comportement de recherche de soins plus important dans d'autres établissements (principalement à l'hôpital thaïlandais situé près de la frontière du Laos et la Thaïlande) que dans les structures médicales locales. Dans les zones rurales, les AE sont rarement disponibles ; le phénobarbital est souvent le seul choix (240). Ces facteurs sont contributifs d'une prise en charge inappropriée (241). En outre, les contraintes financières sont souvent à l'origine d'arrêt du traitement de l'épilepsie (240). Un pourcentage élevé de PVE utilise la médecine traditionnelle (de 65 à 70%), cette dernière est souvent considérée comme un

Licence CC BY-NC-ND 3.0

complément au traitement médicamenteux (25, 242, 243), La distribution du phénobarbital est strictement contrôlée par les hôpitaux provinciaux, les hôpitaux de district, les pharmacies de niveau I (gérées par un pharmacien ayant suivi 5 ans d'études universitaires) et de niveau II (gérées par une assistance pharmaceutique ayant suivi 3 ans d'études universitaires). La vente de phénobarbital n'est pas autorisée dans les pharmacies de niveau III (gérées par d'autres professionnels santé, le plus souvent des infirmières ou des sages-femmes). Tous les établissements de santé publique doivent commander les AE en tenant compte du nombre de patients attendus par an (171).

L'épilepsie s'ajoute au fardeau de la santé mentale au Cambodge, car elle y est considérée comme en étant une. Une politique de santé mentale officiellement approuvée existe et a été révisée pour la dernière fois en 2010. Les dépenses de santé mentale du ministère de la santé ne sont pas disponibles, pas plus que les dépenses des hôpitaux psychiatriques. En 2013, le Cambodge comptait environ 7 neurologues et 1 spécialiste de la neuro-réadaptation (244). Les services de santé mentale ne sont disponibles en consultation externe que dans un nombre limité d'établissements, dont la plupart sont concentrés dans les centres urbains, notamment à Phnom Penh et à Siem Reap. Les deux hôpitaux nationaux du Cambodge sont tous deux situés à Phnom Penh et offrent les plus grands services de santé mentale en consultation externe. Le pays compte 84 hôpitaux de référence, dont la moitié environ offre des services de santé mentale. Aucune information n'est disponible concernant les services de santé mentale fournis dans les avant-postes sanitaires les plus éloignés. La réglementation sur les prescriptions en soins primaires autorise les médecins à prescrire et/ou à poursuivre la prescription de médicaments psychotropes, mais avec des restrictions. La politique officielle n'autorise pas les infirmières de soins de santé primaires à diagnostiquer et à traiter de manière indépendante les troubles mentaux (245). Le manque de ressources financières allouées au secteur de la santé mentale entraîne une pénurie de médicaments dans les services. Le manque d'accessibilité est particulièrement préoccupant compte tenu de

Licence CC BY-NC-ND 3.0

la démographie rurale du Cambodge. En 2008, 70,0 % des PVE demandaient de l'aide auprès des guérisseurs traditionnels ou des moines avant d'aller dans un hôpital (246).

Le service de santé mentale au Vietnam a mis en place un réseau de centres de santé mentale communautaires, qui se sont vus confier la responsabilité première de fournir des soins avec traitement gratuit aux personnes épileptiques dans la communauté (247). Au niveau central du Vietnam, il y a l'Hôpital psychiatrique national n°1 et n°2 et l'Institut de santé mentale Bach Mai. Il y a 27 départements psychiatriques dans les hôpitaux généraux et 60 services externes de santé mentale (248). En termes d'équipement technique pour le diagnostic, la plupart des villes et des provinces ont accès à des EEG et des scanners. Il existe plusieurs équipements IRM dans chacune des grandes villes : Ha Noi, Ho Chi Minh Ville, Hue et Da Nang. Dans les zones rurales ou éloignées de la capitale, il y a un manque en équipements diagnostic et de prise en charge des patients épileptiques. Il n'y a qu'un médecin de santé mentale pour 100 000 personnes. Pour aider à remédier à cette situation, le Vietnam a mis en place des programmes de formation en neurologie de 2 ans pour la médecine interne (236) et une formation de base en santé mentale a été dispensée au niveau des centres de santé primaire (248). Selon le programme national pour le traitement de l'épilepsie, le phénobarbital et la phénytoïne sont fournis gratuitement aux patients épileptiques. Par contre, les médicaments ne sont disponibles dans le cadre de ce programme qu'auprès des centres de santé locaux chargés de la gestion de l'épilepsie et les AE sont délivrés pour 10 jours, renouvelable. En conséquence, les AE ne sont accessibles via le programme qu'avec des visites régulières et fréquentes chez le médecin. Cependant, de nombreux PVE ne sont toujours pas inclus dans le programme. Les médicaments de nouvelle génération tels que la gabapentine, le levetiracetam, le topiramate et la lamotrigine ne sont pas couverts par l'assurance médicale et ne sont donc pas accessibles aux personnes épileptiques sans ressource. D'autres modalités de traitement telles que la chirurgie de l'épilepsie, le régime cétogène, la stimulation du nerf vague n'ont pas encore été pratiquées dans le pays. L'une des conditions les plus problématiques auxquelles les PVE doivent faire face au Vietnam est

Licence CC BY-NC-ND 3.0

le nombre limité d'options en ce qui concerne la disponibilité des différents types de AE. Dans le cadre du programme national de lutte contre l'épilepsie, le seul choix de traitement est limité au phénobarbital en raison de son coût financier relativement abordable par rapport aux autres AE. L'échec perçu, étayé par l'expérience vécue des individus, semble être déterminé par un certain nombre de facteurs, notamment : les mécanismes structurels de recrutement et d'accès des personnes épileptiques à ce programme de soins ; l'accès limité aux installations physiques telles que l'EEG et l'IRM, ainsi que la connaissance et la satisfaction limitées des professionnels de santé dans leur prestation de soins et de soutien appropriés (249).

3.1.3. Systèmes pharmaceutiques en Asie du Sud-Est

A l'instar de l'Union Européenne dans le cadre de l'International Council for Harmonization (ICH), l'ASEAN (Association des nations de l'Asie du Sud-Est) a développé un processus d'harmonisation des exigences technico-réglementaires pour la libre circulation des médicaments dans les pays de l'ASEAN dont font partie le Cambodge, le Laos, la Thaïlande et le Vietnam. Ainsi, il a été proposé un dossier technique commun pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM), le ACTD (Asian Common Technical Document). Ce dernier reprend le même format harmonisé du CTD pour les demandes d'AMM dans l'Union Européenne, les Etats-Unis et le Japon. Le ACTD comporte quatre parties : 1. Organisation du dossier ; 2. Qualité ; 3. Données non-cliniques ; 4. Données cliniques. Des résumés sont intégrés dans chacune des parties 2, 3 et 4 (250) alors qu'ils sont rassemblés dans le module 2 du CTD structuré en 4 modules : module 2 : Résumés, module 3 : Qualité, module 4 : Sécurité, module 5 : Efficacité. Pour aider les industriels dans l'élaboration de leurs dossiers et fournir les données scientifiques permettant de justifier la qualité, la sécurité et l'efficacité de leur médicament, l'ASEAN reprend des lignes directrices de l'EMA ainsi que d'autres recommandations telles que celles de l'OMS (ex. conditions d'étude de stabilité), l'ensemble constituant les ASEAN Common Technical Requirements (ACTR).

Actuellement, le processus réglementaire d'évaluation des dossiers et d'obtention des autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments dans la région de l'ASEAN,

Licence CC BY-NC-ND 3.0

demeure national. Il n’existe pas encore de procédure centralisée comme dans l’Union européenne. Chaque pays garde ses exigences spécifiques.

Cependant certains pays ont déjà implémenté le ACTD pour certaines demandes d’AMM. Le Department of Drug Administration of Vietnam (DAV), la Food and Drug Administration (FDA) de Thaïlande n'acceptent l'ACTD que pour les applications génériques, alors que le format CTD est acceptable pour les produits innovants, biologiques et biotechnologiques. Concernant les référentiels de qualité, le Laos et le Cambodge n'ont pas de pharmacopée locale contrairement à la Thaïlande et le Vietnam. Outre les pharmacopées locales, les pharmacopées internationales, telles que la United State Pharmacopoeia (USP) /National Formulary (NF), la British Pharmacopoeia (BP), la Pharmacopée européenne (Ph. Eur.) et la Pharmacopée japonaise (JP) sont largement acceptées dans les pays de l’ASEAN (251).

Les dépenses de santé par habitant en Thaïlande s'élevaient à près de 240 dollars en 2013, la majorité étant consacrée aux produits pharmaceutiques (201). Les fabricants qui ne respectent pas les bonnes pratiques de fabrication (BPF) ne sont pas autorisés à produire ni à vendre leurs médicaments sur le territoire. Les licences de commercialisation sont valables pour cinq ans renouvelables. Les entreprises pharmaceutiques publiques doivent également se conformer aux exigences en matière de licence et d'enregistrement des médicaments. Les licences d'importation et de fabrication sont valables pour une année civile et doivent être renouvelées tous les ans. Bien que près de 80,0 % des sociétés pharmaceutiques opérant en Thaïlande soient des entreprises locales, les produits pharmaceutiques importés représentent une part importante du marché en valeur. Plus de 1,1 milliards de dollars de produits pharmaceutiques sont importés chaque année. Les entreprises basées aux États-Unis, en Allemagne, en France et en Suisse représentent environ 44,0 % de l’ensemble des ventes de médicaments importés. La Thaïlande offre de nombreux avantages aux entreprises étrangères qui cherchent à fabriquer ou à s'approvisionner dans le pays. Parmi les principales sociétés pharmaceutiques étrangères opérant en Thaïlande, on peut citer GSK, Sanofi, Roche,

Licence CC BY-NC-ND 3.0

AstraZeneca et Novartis. À ce jour, peu de multinationales pharmaceutiques ont investi dans les installations du pays. Les sociétés pharmaceutiques étrangères emploient généralement sous contrat plusieurs grands fabricants thaïlandais pour reconditionner leurs médicaments importés ou produire leurs médicaments localement. Pfizer engage un fabricant sous contrat thaïlandais, Biolab, qui est lui-même le troisième plus grand fabricant pharmaceutique national. De même que Merck, qui se concentre sur la commercialisation de génériques pour la cardiologie et le diabète dans le secteur public, ainsi que de médicaments plus spécialisés pour l'endocrinologie, la fertilité et l'oncologie dans le secteur privé. La société exporte des produits fabriqués en Thaïlande vers d'autres pays d'Asie du Sud-Est (252). L'application des lois sur le contrôle des prix en Thaïlande vise généralement les prix pratiqués par les fabricants et les importateurs. Les prix des médicaments vendus par les hôpitaux et les cliniques ne sont pas soumis à un contrôle. Bien que les hôpitaux privés fixent leurs prix de manière indépendante, les prix de vente de médicaments dans les hôpitaux publics ne dépassent normalement pas 15,0 % des prix d'achat des hôpitaux. Comme l'automédication est courante, les prix des médicaments distribués par les pharmacies ont une incidence directe sur le caractère abordable des médicaments. Toutefois, il n'existe pas d'évaluation systématique de l'efficacité de la réglementation des prix par les pouvoirs publics en ce qui concerne l'influence des prix des médicaments sur l'accessibilité financière (253).

La gestion des médicaments et des produits médicaux au Laos est assurée par le Comité de gestion des aliments et des médicaments, le ministère de la santé, le département de santé de la province, la ville et le bureau de santé du district, la municipalité. En 2013, huit industries pharmaceutiques fabriquaient des médicaments allopathiques, dont deux appartiennent au gouvernement (Usine n°2 et Usine n°3) et ont une licence GMP (Good Manufacturing Practice) de la FDD. Deux autres industries pharmaceutiques produisent des dispositifs médicaux et des médicaments traditionnels. L'un des obstacles auxquels les usines sont confrontées est l’absence de formation en BPF. Selon la réglementation sur les médicaments et les produits médicaux (amendée) en 2011, ces produits (locaux, exportés,

Licence CC BY-NC-ND 3.0

importés) modifiés, distribués et utilisés au Laos sont soumis à un enregistrement préalable auprès du département des aliments et des médicaments du ministère de la santé. Chaque produit pharmaceutique, chaque forme galénique et chaque dosage doivent être enregistrés séparément (254). L'enregistrement est valable pendant trois ans à compter de la date d'enregistrement du médicament. Une demande de renouvellement de l'enregistrement n'est recevable que si elle a été introduite dans les 90 jours précédant l'expiration de l'enregistrement. Dans le cas contraire, le certificat est annulé. Des tarifs différents sont appliqués pour l'enregistrement des produits fabriqués dans le pays (30 dollars par médicament) et des produits importés (100 dollars par médicament) (255). Les pharmacies doivent acheter des médicaments enregistrés par le gouvernement, mais la réalité est différente. La distribution inappropriée des médicaments est largement reconnue comme un problème au Laos. Environ 3000 préparations pharmaceutiques sont disponibles sur le marché laotien, mais seulement 2000 ont été officiellement enregistrées auprès du département des aliments et des médicaments. Bien que quelque 500 médicaments en 2004 de marque aient été interdits, certains d'entre eux sont toujours disponibles en pharmacie (192). Les officiers de santé provinciaux sont en charge de l'inspection des médicaments et des produits médicaux, ainsi que de l'octroi de licences aux pharmacies privées dans chaque province. Cependant, ils ne disposent que d'un nombre limité d'inspecteurs.

Au Cambodge, le ministère de la santé est le plus grand acheteur de médicaments, de fournitures médicales et d'équipements médicaux du pays. Les dépenses de santé par habitant s'élevaient à près de 60 dollars en 2013. Le Département des médicaments et des aliments (DMA) est l'autorité de régulation qui relève de la Direction générale de la santé. Il est autorisé à garantir la sécurité et la qualité des médicaments, des dispositifs médicaux, des articles médicaux généraux, des cosmétiques et des aliments. Chaque bureau provincial de la santé dispose d'un bureau des médicaments et des aliments. Les districts opérationnels, les hôpitaux de référence et les centres de santé disposent de pharmaciens ou de personnel responsable de la distribution, du stockage, de la délivrance et de la qualité des médicaments. La distribution des médicaments est centralisée dans le dépôt médical central (DMC). Le DMC

Licence CC BY-NC-ND 3.0

dispose d'un système informatisé de contrôle des stocks où sont enregistrés tous les aspects de leur gestion, y compris les rapports pertinents relatifs à tous les niveaux du système d'approvisionnement et de distribution. Le DMC, en plus de mener des visites de supervision régulières, utilise le système informatisé pour contrôler l'approvisionnement et l'utilisation des médicaments à tous les niveaux. Mais le système de santé publique connaît toujours des pénuries et les conditions de stockage des médicaments à tous les niveaux doivent être améliorées. L'enregistrement des produits pharmaceutiques suit les exigences de l'ASEAN. En 2017, le Cambodge comptait plus de 2 000 pharmacies enregistrées et 381 sociétés et succursales d'import/export de médicaments. Le Cambodge compte plusieurs entreprises de fabrication locales dont la capacité potentielle est bonne et le Centre national de contrôle de la qualité des produits de santé a fait l'objet d'un examen complet comprenant les bâtiments de laboratoire, l'équipement et la capacité en ressources humaines. Bien qu'il y ait eu des réalisations importantes dans le secteur pharmaceutique, les techniques de production des fabricants locaux ne sont pas à la hauteur des BPF pour l'ASEAN. Les directives cambodgiennes existantes en matière de BPF pour la production de produits pharmaceutiques doivent être renforcées (256). Le volume des médicaments importés a augmenté au cours des dernières années et on s'attend à ce qu'il continue d'augmenter. Certaines sociétés européennes comme DKSH (Suisse), Bayer (Allemagne), Sanofi (France) ou GlaxoSmithKline (Royaume-Uni) sont déjà établies au Cambodge ; Sanofi en particulier, est présent dans les 24 provinces du Cambodge (257). En outre, les sociétés pharmaceutiques comme le groupe indien VTSIX, Zuelling Pharma ont installé une usine dans la zone économique spéciale de Phnom Penh (PPSEZ) ainsi que la société cambodgienne Pharma Product Manufacturing (PPM) (258). Le ministère de l'Intérieur a fermé 64 pharmacies d'officine illégales et renvoyé plus de 135 affaires devant les tribunaux en 2016. Par ailleurs, le département provincial de la santé de Svay Rieng a fermé 248 cliniques illégales en 2017 (230). Il faut noter que les prix et les marges sur les produits pharmaceutiques ne sont pas réglementés au Cambodge (259).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

La principale autorité de régulation au Vietnam est le Ministère de la Santé et l'Administration des médicaments (260). Ce dernier, anciennement connue sous le nom de Département de la pharmacie, comprend le Département de l'inspection pharmaceutique et l'Institut national du contrôle de la qualité des médicaments. La Drug Administration est chargée d'élaborer la réglementation sur les médicaments, d'enregistrer les médicaments, de délivrer les licences d'importation et d'exportation et de contrôler la fabrication, l'importation, la promotion et la publicité. Elle assure également la surveillance post-commercialisation et la diffusion d'informations sur les médicaments (261). La chaîne d'approvisionnement pharmaceutique au Vietnam est un système complexe, qui implique un certain nombre d'intermédiaires entre les fabricants et les consommateurs. Le pays compte 108 fabricants nationaux de produits pharmaceutiques (dont 22 producteurs d'investissements directs étrangers (IDE)), 90 importateurs, 800 grossistes/distributeurs nationaux, 3 entreprises IDE investissant dans la logistique du médicament, 438 compagnies pharmaceutiques étrangères, 39172 points de vente de médicaments (des pharmacies privées, des hôpitaux privés, des cliniques privées et des établissements de santé publique). Tous les médicaments qui circulent dans la chaine d'approvisionnement doit avoir l'AMM. Chaque autorisation ne dure que cinq ans et les entreprises pharmaceutiques devront présenter une nouvelle demande de licence au moins six mois avant l'expiration de l'enregistrement. Le processus de renouvellement peut prendre de huit mois à plus d'un an, ce qui limite l'accès d'une entreprise pharmaceutique au marché vietnamien. Ce marché dépend fortement des importations qui représentent plus de 50,0 % de la part de marché (260). La production de médicaments à usage local est de plus en plus croissante. Par contre l'industrie pharmaceutique locale se caractérise par des installations de recherche et développement limitées, une capacité financière insuffisante et une mauvaise gestion. La plupart des fabricants pharmaceutiques locaux sont de petites entreprises dont la technologie de fabrication est dépassée et dont les processus de production sont dupliqués (260). Le Vietnam a autorisé les entreprises pharmaceutiques à fixer les prix de leurs produits en fonction des forces du marché. Des réformes ont été introduites pour réglementer les prix des médicaments au Vietnam, qui

Licence CC BY-NC-ND 3.0

visaient à en garantir la transparence tout au long de la chaîne d'approvisionnement, par le biais de la déclaration des prix et de la publication d'informations sur les prix. Ces initiatives ont toutefois été moins fructueuses que prévu parce qu'elles ne répondaient pas à la nécessité de prix raisonnables ou à la nécessité de différencier les prix déclarés, publiés et de vente. De plus, les dispositions n'ont pas fait l'objet d'un suivi régulier.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

3.2. Objectifs de la Thèse

Objectif général :

- Évaluer les déterminants du déficit thérapeutique des personnes vivant avec l'épilepsie dans 3 pays en Asie du sud-est (Laos, Cambodge et Thaïlande).

Objectifs spécifiques :

- Mesurer la qualité des antiépileptiques au bout de la chaine de distribution dans les différentes structures mise à disposition, publique et privées, en zone urbaine et rurale,
- Mesurer l'association des variables d'exposition relevées au niveau des structures de mise à disposition avec la qualité des antiépileptiques (conditions de stockage et conditions climatiques, qualité et disponibilité de l'emballage primaire et secondaire, qualité de la notice, conditions de stockage et conditions climatiques),
- Mesurer la disponibilité, le prix et l'accessibilité financière des antiépileptiques à travers les différentes structures de mise à disposition, publiques et privées, en zone urbaine et rurale,
- Décrire le niveau de connaissances et les pratiques concernant l'épilepsie et les antiépileptiques parmi des personnes (professionnels de santé ou non professionnels de santé) qui dispensent des médicaments aux patients en bout de chaine de distribution.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

3.3. Méthodologie globale

3.3.1. Choix des zones d'étude dans chaque pays

3.3.1.1. Zones d'étude au Laos

La phase d'échantillonnage au Laos a été effectuée de février à juin 2018. Cette étude a été réalisée dans trois provinces (Figure 7) : Vientiane, capitale (dans le centre du pays), Luang phabang (province au nord) et Champasack (province au sud). Ces trois provinces représentent 30,0 % de la population totale. Ces provinces ont connu le développement le plus rapide des zones urbaines et ont été déclarées dans les année 2010 comme les centres du développement économique au Laos (262). Ensuite, dans chaque province, le district ayant la plus forte densité de population a été choisi comme « district urbain » et le district ayant la plus faible densité de population, comme « district rural ».

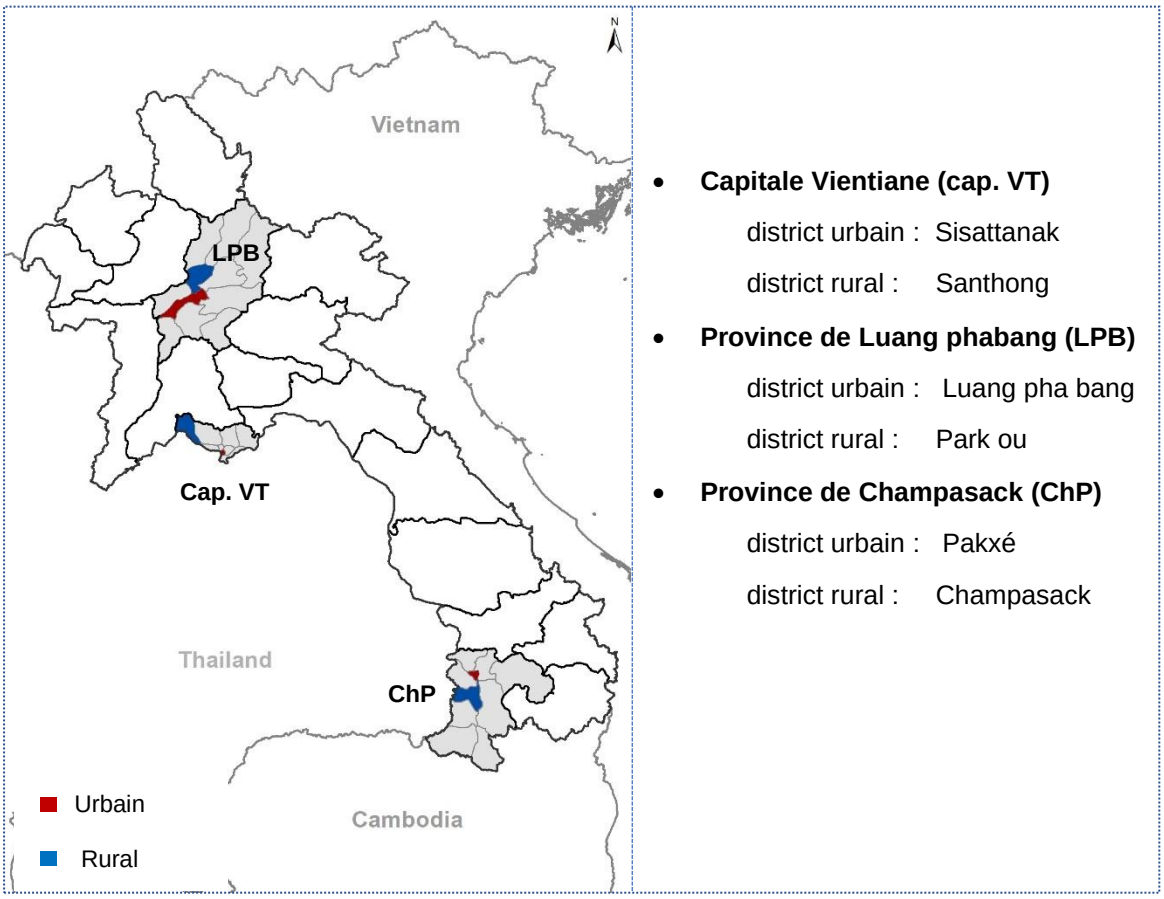


Figure 7 : zones d'étude au Laos

Licence CC BY-NC-ND 3.0

3.3.1.2. Zones d'étude au Cambodge

L'échantillonnage a été réalisés d'août à octobre 2018 au Cambodge. Cette étude a été menée dans trois provinces : Phnom Penh, Kampong Cham et Kampot (frontière commune avec le Vietnam) (figure 8). Ces provinces représentent 27,6 % de la population totale (rapport final de l'enquête intercensitaire sur la population cambodgienne en 2013). Avec un nombre total de patients attendus souffrant d'épilepsie de 23 540 (calculé sur la base d'une prévalence de 5,8/1000). Dans chaque province, le district ayant la plus forte densité de population a été sélectionné comme « district urbain » et le district ayant la plus faible densité de population, comme « district rural ».

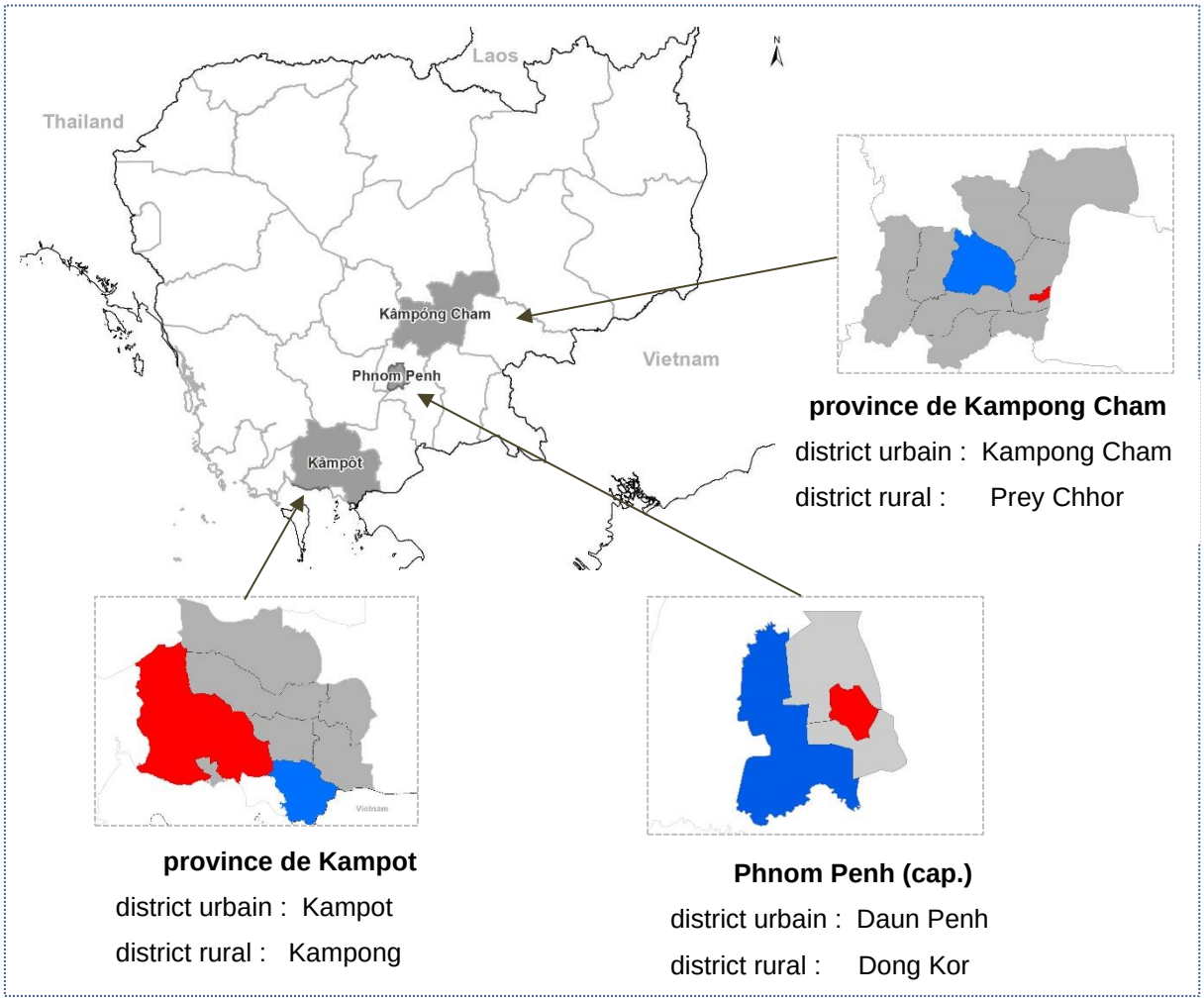


Figure 8 : zones d'étude au Cambodge

Licence CC BY-NC-ND 3.0

3.3.1.3. Zones d’étude en Thaïlande

La phase d’échantillonnage en Thaïlande est prévue partir de janvier 2021. Cette étude sera menée dans deux provinces (figure 10) : Nongkhai (frontière avec le Laos) et Sakaeo (frontière avec le Cambodge). Ces deux provinces ont été choisies parce qu'elles sont situées dans la zone frontalière avec le Laos et le Cambodge. Ensuite, dans chaque province, le district ayant la plus forte densité de population est choisi comme « district urbain » et le district ayant la plus faible densité de population est choisi comme « district rural ».

Figure 9 : zones d’étude en Thaïlande

Les résultats de la Thaïlande ne seront pas présentés dans ce manuscrit.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

3.4. Critères d'inclusion des médicaments

Les AE inclus étaient ceux inscrits sur la 20ème liste des médicaments essentiels de l'OMS. Ils sont au nombre de quatre AE et appartiennent à la classification chimique anatomique thérapeutique N03 : phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine et valproate de sodium. Seules les formes pharmaceutiques orales solides (comprimé / gélule) ont été considérés dans la présente étude.

3.5. Critères d'inclusion des structures de soins

Notre étude a porté sur tous les types d'établissements de santé (publics et privés) dans la zone urbaine et rurale de chaque pays susceptible de dispenser de façon payante ou gratuite des médicaments.

3.6. Méthode spécifique pour le recueil et l’analyse des données pour chaque type d’étude

3.6.1. Etude des paramètres disponibilité, coût et accessibilité financière des AE

3.6.1.1. Taille de l'échantillon

Zone urbaine : les données sur la disponibilité et le prix des AE ont été recueillies auprès de toutes les structures de santé du secteur publique présentes dans la zone d’étude. Concernant le secteur privé, un tirage au sort aléatoire simple a été effectué pour inclure 50 % des structures de soins privées (hôpital, clinique, pharmacies privées). Cette méthode a été réalisée en raison du grand nombre de structures de soin privées et de l'accès difficile aux cliniques privées (pour la plupart ouvertes uniquement en dehors des heures de travail officielles).

Zone rurale : toutes les structures de santé, publiques et privées, présentes dans la zone d'étude ont été incluses.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

3.6.1.2. Recueil des données

Dans le secteur public, le protocole de l'étude a été présenté au responsable de chaque établissement de santé afin d'obtenir l'autorisation et l'accès aux informations telles que : les AE disponibles, le dosage, le coût et le pays de fabrication.

Dans le secteur privé, le vendeur ou le propriétaire de la structure de dispensation était en insu pendant cette phase d'échantillonnage. L'enquêteur agissait comme un patient dans les points de vente en montrant le nom de quatre molécules écrit à la main dans leur dénomination commune internationale (jamais en utilisant un nom de marque) et posait ensuite des questions telles que "Je voudrais acheter ces quatre médicaments, les avez-vous à disposition ? Si oui, quel dosage ? Quel en est le coût ? Et quel est le pays de fabrication ?".

3.6.1.3. Analyse des données

- **Disponibilité.** Elle a été exprimé de différente façons :
  - Proportion de structures de dispensation disposant au moins une molécule d'AE (exprimée en pourcentage),
  - Proportion de structures de dispensation disposant des différents dosages de chaque AE, également exprimée en pourcentage,

  Ces indicateurs ont été stratifiés par secteur public/privé et type de structure de dispensation. Pour exprimer la disponibilité des médicaments, les catégories suivantes ont été utilisées : très faible : < 30,0 % ; faible : 30,0 - 49,0 % ; assez élevée : 50,0 - 80,0 % ; élevée : > 80,0 % (4).

  Coût : Le calcul des prix a été basé sur la méthodologie de l'OMS/HAI de 2008 (263). Le prix d'achat des AE exprimé en monnaie locale a été converti en dollars américain (USD) en utilisant le taux de change du premier jour de la collecte des données. Les données sur les prix ont été corrigées en tenant compte de la déflation entre l'année d'enquête (2018) et l'année de référence (2017) en utilisant l'indice des prix à la consommation (IPC) et ajustées pour tenir compte de la parité du pouvoir d'achat de

Licence CC BY-NC-ND 3.0

la monnaie nationale (indicateurs de développement de la Banque mondiale). Les informations sur les prix ont été exprimées sous forme de ratios du prix médians (RPM). Le RPM pour les différents dosages de chaque AE a été calculé à partir du prix unitaire médian, comparé aux prix de référence internationaux (PRI). Les prix de référence internationaux utilisés pour cette enquête sont tirés du guide international des prix des produits médicaux pour 2014 et 2015 (264, 265) ajustés à l'année d'étude de base 2017 car le prix de référence international d'un AE n'était pas disponible pour l'année 2017. Un RPM de 1,0 signifie que le prix local est équivalent au prix de référence ; un RPM de 1,5 à 2,0 indique que les prix pour les patients étaient acceptables ; des valeurs supérieures à 2 signifiaient que le prix local peut être considéré comme inabordable (4).

Accessibilité financière. Elle a été estimée sur la base du nombre de jours que doit travailler un employé de l'État le moins bien payé pour acheter un traitement mensuel, en utilisant son salaire comme référence. La dose usuelle journalière (DUJ) de chaque médicament (valproate de sodium : 1500 mg/jour; carbamazépine : 800 mg/jour; phénobarbital : 100 mg/jour et phénytoïne : 300 mg/jour), a été utilisée pour estimer les coûts du traitement mensuel d'AE dans l'indication principale, chez l'adulte, à partir de l'indice ATC/DDD de l'OMS (266).

3.6.2. Etude de la qualité des AE

3.6.2.1. Taille de l'échantillon d'AE recueillis dans les structures de dispensation

La taille des échantillons a été calculée en utilisant un prévalence de 20 % de phénobarbital de mauvaise qualité retrouvée en Mauritanie (21) avec une précision de 10 % et un niveau de confiance à 95 % (z =1,96). Le nombre d'échantillons (n) nécessaire était de 60 échantillons par pays (267).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

3.6.2.2. Echantillonnage

Les AE colletés étaient ceux vendus les moins chers dans la structure pour chaque molécule sous forme pharmaceutique orale dans tous les dosages disponibles. Le prélèvement recommandé pour une analyse de la qualité exhaustive correspondait à un échantillon de 100 unités (comprimés, gélules). Cependant, cette valeur de 100 n'a pas toujours été possible à collecter et notamment pour des considérations éthiques pour ne pas mettre une structure en rupture de stock le minimum de produits échantillonnés a été fixé à 20 unités. Pour une analyse complète, chaque unité d'un échantillon doit provenir du même lot. Cela signifie que le même produit (même nom, même principe actif, même dosage, produit par le même fabricant avec un même numéro de lot) collectés dans deux sites différents correspond à deux échantillons différents. Chaque échantillon d'AE est prélevé avec l'emballage primaire et/ou secondaire lorsqu'il(s) est/sont présent(s). Si l'AE était vendu en vrac, le préleveur devait inscrire sur l'échantillon le nom, le numéro de lot et la date de péremption. Les informations sur les conditions de stockage des médicaments dans chaque point de vente sélectionné ont aussi été recueillies. Le processus de collecte des données était vérifié sur tous les formulaires à la fin de chaque journée de collecte par les enquêteurs. Les données ont été codées, vérifiées pour leur exhaustivité, leur cohérence et leur exactitude, puis elles ont été saisies dans une base de données *ad hoc* Excel®.

Les informations collectées pour chaque échantillon prélevé étaient :

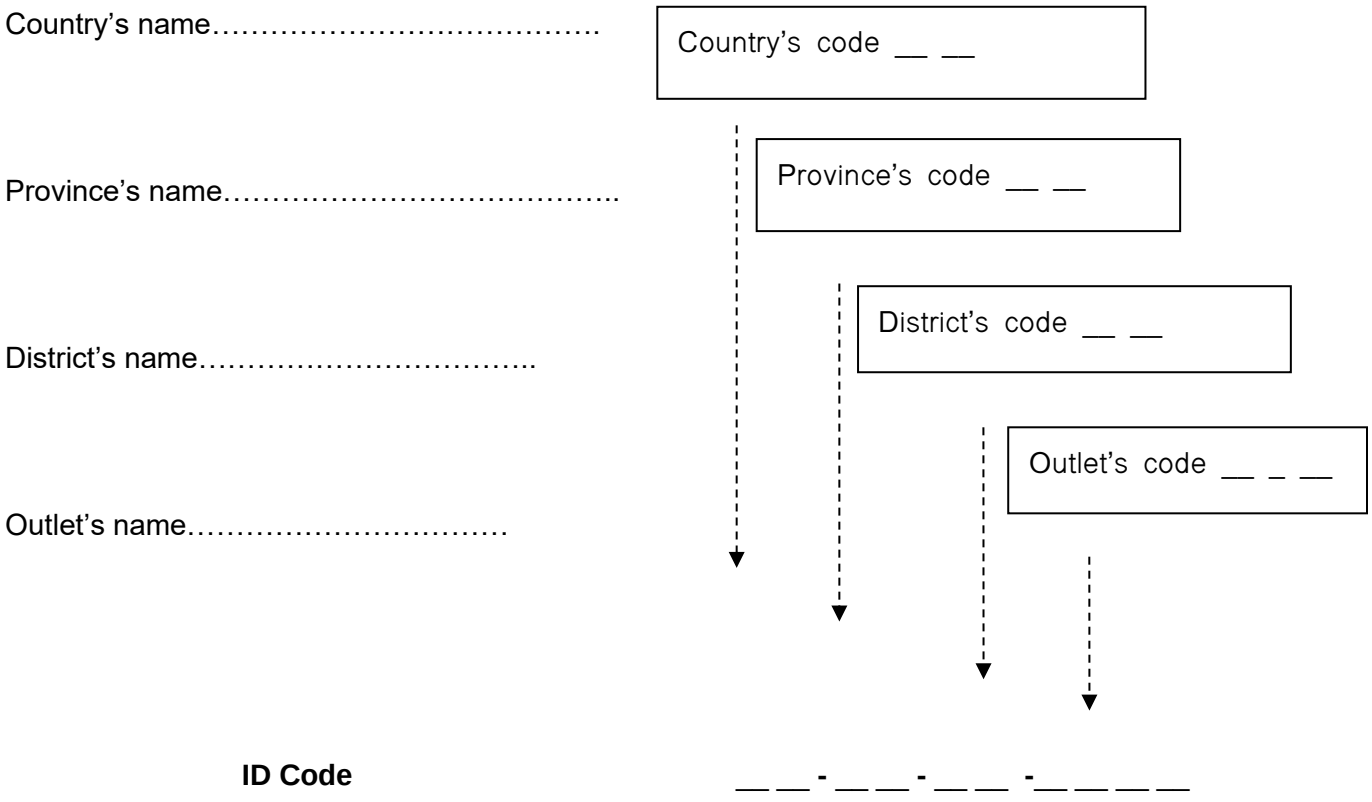
- Le nom de marque,
- Nom de la substance active,
- Photo de chaque échantillon,
- Forme pharmaceutique,
- Dosage,
- Titulaire de l'AMM,
- Adresse du fabricant,
- Distributeur,
- Adresse du distributeur,
- Nombre d'unités (comprimés/gélules) collectées,

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- Date de collecte,
- Numéro de lot,
- Date de fabrication,
- Date d'expiration.

Les photos du conditionnement secondaire comportent un maximum d'informations. Les échantillons déconditionnés sont reconditionnés dans des sachets plastique bien étiqueté.

Pour permettre une bonne traçabilité, une référence interne a été attribuée à chaque échantillon sous la forme suivante :



Exemple : PB_01_02_01_0012 (Ph = phénobarbital, 01= Laos, 02 = Champasack, 01 = Park sé, 0012 = pharmacie XX)

Carbamazépine : CBZ

Phénytoine : PHT

Valproate de sodium : VPA

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Les échantillons ont été stockés à l'abri de la lumière dans un endroit sec et à température ambiante avant expédition en France pour analyse. L'exportation d'échantillon a été soumise à une autorisation délivrée par le Ministère de la santé respectivement au Laos et au Cambodge.

L'importation d'échantillons en France s'est effectuée selon la procédure de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) (https://www.ansm.sante.fr/Activites/Importation-et-Exportation/Importation-de medicaments/(offset)/1). Après l'obtention de toutes les autorisations, les échantillons ont été expédiés par avion par l'intermédiaire d'un transporteur autorisé. Ce dernier s'est également chargé de l'acheminement jusqu'au laboratoire de Pharmacognosie (équipe Produits Naturels, Analyse et Synthèse-CITCOM (Cibles Thérapeutiques et Conception de Médicaments-UMR 8038 CNRS / Université de Paris, Faculté de Pharmacie, 4, avenue de l'Observatoire 75270 PARIS cedex 06 – France) pour la réalisation des analyses.

3.6.2.3. Analyse de la qualité des antiépileptiques

Le contrôle analytique de tous les échantillons a été réalisé selon les référentiels internationaux en vigueur lors de l'étude : pharmacopée britannique (BP), pharmacopée américaine (USP), pharmacopée japonaise (JP) et pharmacopée européenne (Ph. Eur.) ainsi que selon les monographies fabricant disponibles (valproate de sodium).

Les spécifications d'analyse sont présentées en annexe 2 pour chaque AE. Les analyses suivantes ont été réalisés : uniformité de masse, identification et dosage du PA, test des impuretés apparentés, test de dissolution/désagrégation et sécabilité le cas échéant. Ces analyses ont été préalablement choisies en se basant sur une étude comparable visant à évaluer la qualité d'AE en Afrique sub-saharienne (22).

Dans cette étude, pour qualifier les médicaments analysés, nous avons utilisé l'échelle de qualité proposée par Jost et al., 2018 (22) qui comporte cinq catégories :

Licence CC BY-NC-ND 3.0

i) « Bonne qualité » : les résultats de toutes les analyses satisfont aux critères d'acceptation,

ii) « Bonne qualité avec précaution » : résultats du dosage et uniformité de masse satisfaisants, test de dissolution/désagrégation non réalisé en raison de l'insuffisance d'unités (comprimés/gélules).

iii) « Substandard » : résultats de dosage **ou** de test de dissolution/désagrégation hors spécification

iv) « Mauvaise qualité » : résultats de dosage **et** de test de dissolution/désagrégation hors spécification

v) « Médicament falsifié » : PA non détecté

3.6.2.3.1. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de la version 23.0 de SPSS. Les proportions, les moyennes, l'écart-type et les intervalles de confiance (IC) à 95 % ont été utilisés pour l'analyse descriptive. L'analyse comparative a été effectuée à l'aide des tests Chi-2 et des tests exacts de Fisher. Le seuil de significativité pour toutes les analyses a été fixé à 0,05. Les variables associées (conditions de stockage, emballage, pays de fabrication, AE enregistré ou non enregistré) à une prévalence accrue d'AE de qualité inférieure ont été recherchées. Seules les variables ayant une valeur p <0,25 après l'analyse univariée ont été incluses dans un modèle de régression logistique multivariée en utilisant la méthode d'exclusion pas à pas descendant.

3.6.3. Etude des connaissances sur l'épilepsie et les AE parmi des personnes dispensant des médicaments aux patients

3.6.3.1. Recueil des données

Une étude de la qualification et des connaissances sur l'épilepsie et les AE parmi des personnes dispensant des médicaments (professionnels de santé ou non) aux patients a été

Licence CC BY-NC-ND 3.0

réalisé pour compléter l'évaluation de la qualité des médicaments. Les points de vente inclus pour cet objectif étaient ceux considérés pour collecter les échantillons d'AE. L'enquête était exhaustive dans chaque structure de dispensation, en incluant tous les employés présents dans les points de vente échantillonnés pendant la période de collecte des AE. Cette phase a été réalisée après la collecte des échantillons, la même journée. Les participants ont été invités à remplir le questionnaire dans des salles séparées. Les enquêteurs étaient présent avec eux à tout moment pour répondre à leurs interrogations et pour vérifier qu'ils aient bien rempli le questionnaire.

3.6.3.2. Questionnaire

Le questionnaire comportait 24 points et était structuré en trois sections : (i) antécédents professionnels et expérience en matière d'épilepsie, (ii) connaissance de l'épilepsie (cause, symptômes, diagnostic, etc.), (iii) connaissance des AE (interaction médicamenteuses, effets indésirables). Le questionnaire contenait principalement des questions fermées (oui/non/ne sait pas et des questions à choix multiples). Le temps de réponse était d'environ 20 à 40 minutes.

Le questionnaire a été élaboré par des auteurs en langue anglaise et traduit dans les langues locales par des natifs du Laos et du Cambodge. Ensuite, le questionnaire a été à nouveau traduit en anglais par une tierce personne pour en vérifier la traduction et la compréhension. Le questionnaire a été pré-testé dans le district de Vang Vieng (160 km au nord de Vientiane, la capitale). Un échantillon de quatre pharmaciens de l'hôpital du district et six pharmaciens de différentes pharmacies privées ont complétés le questionnaire. L'objectif était d'évaluer la compréhension et la facilité du remplissage et d'identifier des améliorations.

3.6.3.3. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de la version 23.0 de SPSS. L'analyse comparative des variables qualitatives a été réalisée à l'aide des tests du Chi-2 et des tests exacts de Fisher, tandis qu'une méthode ANOVA à sens unique a été effectuée pour les variables quantitatives. Le seuil significatif pour toutes les analyses a été fixé à 0,05.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

3.7. Considération du programme QUAEDAs et Financement

L'approbation éthique de cette étude a été obtenue auprès du Comité national d'éthique pour la recherche en santé, du ministère du Laos (référence n° 077/NECHR (Annexe 1.1)) et de la Santé du Cambodge (référence n° 12/NECHR (Annexe 1.2)). Le consentement éclairé écrit a été systématiquement obtenu de tous les participants avant l'entretien et toutes les réponses ont été gardées confidentielles. Les bases de données ont été stockées et sécurisées sur les serveurs de l'Université de Limoges.

Ce programme a été financé par la Fondation Pierre Fabre.

3.8. Partenaires locaux du programme QUAEDAs

Notre projet a été réalisé en collaboration avec 3 partenaires dans 3 pays :

- L'Association laotienne pour les patients vivant avec l'épilepsie et la Faculté de pharmacie, Université des Sciences de la santé, Vientiane capitale, Laos.
- La Société cambodgienne de neurologie, Hôpital Calmette, Phnom Penh, Cambodge.
- Faculté de pharmacie, l'Université de Mahasarakham, distric de Kantarawichai, Maha Sarakham 44150, Thailande.

Les collaborateurs locaux ont été formés pour qu'ils puissent assurer la réalisation et participer à la coordination des opérations sur le terrain. Les aspects de politique et de sécurité ont été strictement considérés et respectés.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

3.9. Résultats

3.9.1. Etat d'avancement du programme

L'état d'avancement du programme est présenté dans le tableau 3.

Tableau 3 : Etat d'avancement du programme QUAEDAs

	Laos	Cambodge	Thaïlande
Signature de la convention avec les partenaires locaux	√	√	√
Obtention des autorisations de recherche et comité d'éthique	√	√	√
Formation des investigateurs locaux	√	√	√
Traduction des questionnaires en langue locale et validation des questionnaires	√	√	√
Échantillonnages			
Nombre de structures de soin visités pour collecter des données sur la disponibilité et l'accessibilité financière	237	138	A réaliser
Nombre de répondeurs au questionnaire de connaissance et pratique	104	76	A réaliser
Nombre d'échantillons collectés	60	67	A réaliser
Autorisations ANSM pour les douanes et expéditions	√	√	A réaliser
Analyses des échantillons	√	√	A réaliser
Interprétation des résultats			
Données sur la qualité des AE	√	√	A réaliser
Données sur la disponibilité et l'accessibilité financière	√	√	A réaliser
Données sur l'enquête relative aux connaissances et pratiques	√	√	A réaliser

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

Dans ce manuscrit, seuls les résultats concernant le Laos et le Cambodge sont présentés.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Travaux personnels

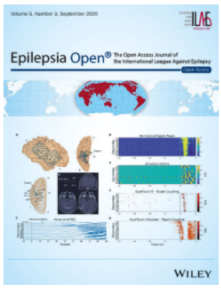
Compte tenu de la situation actuelle au Laos et au Cambodge et dans le but d'évaluer les déterminants de l'accès aux AE essentielles par des techniques d'enquête, nous avons recueilli des données dans différents établissements de soins de santé : tout niveau d'établissement de soins de santé dans le secteur public et tous les types d'établissements de soins de santé privés. Ainsi que des professionnels de la santé ou les non-professionnels qui délivrent les médicaments aux patients dans ces établissements. Nous nous sommes intéressés à la fois aux zones urbaines et rurales. Nous avons commencé par étudier la disponibilité, le caractère abordable et la qualité des AE en collectant des données en situation réelle en nous comportant comme un patient. Ensuite, nous avons évalué la qualification et les connaissances des personnes qui délivrent les médicaments par le biais d'un questionnaire. Ce travail a donné lieu à trois publications : (*i*) les résultats de l'étude de disponibilité, accessibilité financière et qualité des AE au Laos (*ii*) les résultats de l'étude de disponibilité, accessibilité financière et qualité des AE au Cambodge et (*iii*) les différences de connaissances sur l'épilepsie et les médicaments antiépileptiques entre les personnes qui délivrent des médicaments au Cambodge et au Laos.

4.1. Article 1. « Disponibilité, accessibilité financière et qualité des antiépileptiques essentiels au Laos »

L'article est présenté ci-dessous *in extenso* dans sa forme originale.

L'article est disponible en libre accès à l'adresse internet suivante :

https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/epi4.12432



Epilepsia Open

Availability, affordability and quality of essential anti-epileptic drugs in Lao PDR

DOI:10.1002/epi4.12432

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Received: 13 May 2020 | Revised: 19 August 2020 | Accepted: 27 August 2020

DOI: 10.1002/epi4.12432

FULL-LENGTH ORIGINAL RESEARCH

Epilepsia Open® Open Access

Availability, affordability, and quality of essential antiepileptic drugs in Lao PDR

Noudy Sengxeu[1,2] | Hanh Dufat[3] | Farid Boumediene[1] | Somchit Vorachit[4] | Phetvongsinh Chivorakoun[4] | Vimalay Souvong[4] | Chanthanom Manithip[2] | Pierre-Marie Preux[1] | Voa Ratsimbazafy[1] | Jeremy Jost[1]

[1]INSERM, Univ. Limoges, CHU Limoges, IRD, U1094 Tropical Neuroepidemiology, Institute of Epidemiology and Tropical Neurology, GEIST, Limoges, France

[2]Faculty of pharmacy, University of Health sciences, Vientiane, Lao PDR

[3]Natural Products, Analysis and Synthesis, CiTCoM-UMR 8038 CNRS/Université de Paris, Faculty of Health-Pharmacy, Université de Paris, Paris, France

[4]Lao Association for Patient with epilepsy, Vientiane, Lao PDR

Correspondence
Sengxeu Noudy, Institute of Epidemiology and Tropical Neurology, 2 rue du Docteur Marcland 87025 Limoges, France.
Email: no.dy1990@hotmail.com

Funding information
This research received a grant from Foundation Pierre Fabre [2018]. The sponsor had no role in the study design, data interpretation, and writing of the report. All co-authors are involved in this study and have responsibility for the content of this publication.

Abstract

Objective: Epilepsy is a chronic condition treatable by cost-effective antiepileptic drugs (AEDs), but limited access to treatment was documented. The availability and affordability of good quality of AEDs play a significant role in access to good health care. This study aimed to assess the availability, affordability, and quality of long-term AEDs in Lao PDR.

Method: A cross-sectional study was performed in both public and private drug supply chains in urban and rural areas in Lao PDR. Data on AEDs availability and price were obtained through drug suppliers. Affordability was estimated as the number of day wages the lowest-paid government employee must work to purchase a monthly treatment. Samples of AEDs were collected, and the quality of AEDs was assessed through Medicine Quality Assessment Reporting Guidelines.

Results: Out of 237 outlets visited, only 50 outlets (21.1% [95% CI 16.1-26.8]) had at least one AED available. The availability was significantly different between urban (24.9%) and rural areas (10.0%), $P = .017$. Phenobarbital 100 mg was the most available (14.3%); followed by sodium valproate 200 mg (9.7%), phenytoin 100 mg (9.7%), and carbamazepine 200 mg (8.9%). In provincial/district hospitals and health centers, AEDs were provided free of charge. In other healthcare facilities, phenytoin 100 mg and phenobarbital 100 mg showed the best affordability (1.0 and 1.2 day wages, respectively) compared to carbamazepine 200 mg (2.3 days) and other AEDs. No sample was identified as counterfeit, but 15.0% [95% CI 7.1-26.6] of samples were classified as of poor quality.

Significance: We quantified and qualified the various factors contributing to the high treatment gap in Lao PDR, adding to diagnostic issues (not assessed here). Availability remains very low and phenobarbital which is the most available and affordable AED was the worst in terms of quality. A drug policy addressing epilepsy treatment gap would reduce these barriers.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.
© 2020 The Authors. *Epilepsia Open* published by Wiley Periodicals Inc. on behalf of International League Against Epilepsy

Noudy SENGXEU | Thèse de doctorat | Université de Limoges | 04 décembre 2020 105
Licence CC BY-NC-ND 3.0

KEYWORDS
epilepsy, treatment gap, accessibility, antiepileptic drugs, Asia

1 | INTRODUCTION

Epilepsy is one of the most common neurological disorders, and an important contributor to global neurological DALYs, ranked fifth worldwide and fourth in southeast Asia.[1-3] About 80% of people with epilepsy (PWE) live in low- and middle-income countries (LMICs).[4] Epilepsy is a chronic condition that can be treated by cost-effective first-line antiepileptic drugs (AEDs).[5] Despite that, several studies have documented low availability and low affordability of AEDs in many LMICs both in the public and private sectors.[6,7] Besides, a recent study in African countries has reported a high proportion of poor-quality AEDs with 32.3% of substandard drugs.[8] Few studies have addressed this topic in Southeast Asia.[9,10]

Lao PDR has a population of 6.5 million people and is a landlocked LMIC in Southeast Asia. The population density is 27 people per km^2 (Lao population and 2015 housing census). The public healthcare institutions are classified into four tiers including 5 central hospitals, 13 provincial hospitals, 136 district hospitals, and 1055 health centers.[11] Concerning the private supply chain, there are 1028 private clinics/hospitals and 2132 private pharmacies including level I pharmacies (managed by a pharmacist with a 5-year diploma), level II pharmacies (run by a pharmacist assistant with a 3-year diploma), and level III pharmacies (managed by a health professionals, most often nurses or midwifes) in 2014. These private facilities are mostly located in the capital city and other provincial urban cities.[12]

The prevalence of epilepsy in Lao PDR was 7.7/1000 with a high treatment gap exceeding 90%.[13,14] The management of epilepsy has improved in recent years to reduce the treatment gap, resulting in a greater number of neurologists (a rise from two in 2011 to nine in 2018). Electroencephalography (EEG) and brain imaging (CT), which are considered essential for accurate classification of seizure types and epilepsy syndromes, are currently available in many provinces.[14,15]A three-day training program is conducted every two months in various provinces, aimed at pediatricians, physicians, and nurses.[16] A daily broadcast time slot was also obtained from the local radio station and has been informing the public on epilepsy since 2010.[15] Six AEDs (phenobarbital, clonazepam, diazepam, carbamazepine, phenytoin, and sodium valproate) are listed in the National Essential Drug List 8th edition 2015 of Lao PDR.

AEDs availability is unevenly distributed throughout the country, and newer AEDs are unavailable [17]. A shortage of phenobarbital was documented all over the country in 2009.[18] Only 25 kg of phenobarbital (yearly quota controlled by the International Narcotic Board Committee in Vienna) was imported for local production in Lao PDR. This quota was estimated to allow to treat a maximum of 650 patients per year,[16] while the total number of expected PWE was estimated at 50,000 (according to the prevalence of 7.7/1000 and total population reported in Lao PDR in 2015[19]). No study was done on the availability of other AEDs such as carbamazepine, phenytoin, and sodium valproate. These data showed a gap between supply and demand of AEDs in this country.[20] In addition, the population coverage for all prepayment health financing schemes remained low, at 19.6% in 2012.[12] Out-of-pocket payment for medicines remains high and represents a financial barrier for healthcare accessibility in Lao PDR where there is no medicine price regulation. The price of medicines is based on cost plus profit margins for imported or locally produced items.[21]

A high prevalence of low-quality drugs has been reported on different types of drugs in this country.[22,23] Storage conditions have been deemed inappropriate as medicines were exposed to heat, light, and humidity. Such storage conditions could enhance chemical degradation and alter the biopharmaceutical properties of the drugs.[9,24] Moreover, 60% of medicines were sold in bulk without any labels. The shortage of proper packaging and labeling may not only result in

Highlights of the findings

- Limited access to antiepileptic drugs was mainly due to both availability and affordability issues.
- A proportion of 15.0% of the sample was of poor quality and concerned only phenobarbital.
- Overall availability of AEDs in all supply chains was significantly (<15%) below the WHO recommended threshold
- Cross-border trade flows seem to interfere with official drug supply channels and raise questions about control of batches, traceability, and pharmacovigilance
- Health centers and level III pharmacies should be authorized to dispense AEDs by improving knowledge and qualification of healthcare workers

Licence CC BY-NC-ND 3.0

poor information on drug use but may also cause a quality issue.[25] This study aimed to examine the availability, affordability, and quality of all major first-line AEDs in the whole supply chain in Lao PDR, twenty-two years after the launch of the "Out of the Shadows" campaign and eleven years after the launch of the Mental Health Gap Action Program.

2 | METHODOLOGY

2.1 | Study area

A cross-sectional study was performed from February to May 2018 in Lao PDR. This study was carried out in three main provinces (Figure 1): Vientiane capital (center), Luang Prabang (Northern), and Champasack (Southern), which account for 30% of the national population.[19] The total number of expected PWE in the study areas was estimated to be 15,000 (prevalence of 7.7/1000). These provinces have shown the fastest development of city areas and were declared as the center of economic development in Lao PDR.[26] Then, in each province, the district with the highest population density was selected as the urban district and the district that had the lowest population density was selected as the rural one.

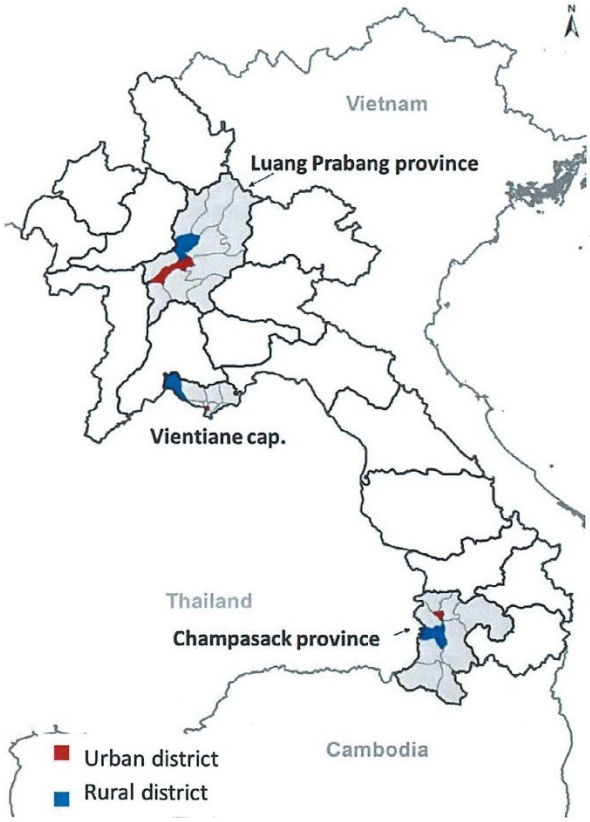


FIGURE 1 Study area

2.2 | Medicine inclusion criteria

The AEDs included were listed on the 20th WHO essential medicines list. Four AEDs were included: phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, and sodium valproate. Only solid oral pharmaceutical forms (tablet/capsule) were investigated.

2.3 | Sample size

After communication with the district health officer in each district selected, we obtained the lists of registered public and private health facilities within the area. At the time of data collection, there were a total of 352 outlets registered in the 6 districts selected: 36 (10.2%) outlets were from the public sector (3 central hospitals, 2 provincial hospitals, 6 district hospitals, and 25 health centers) and 316 (89.7%) outlets were from the private sector (2 private hospitals, 99 private clinics, and 215 private pharmacies). Figure 2 presents the flowchart of the sampled outlets. Data on availability and price of AEDs were collected from all levels of public health facilities, and all private hospitals presented in both urban and rural districts. Random sampling was performed to select 50% of private pharmacies and private clinics in the urban district. In the rural district, all types of healthcare facilities were included.

2.4 | Data collection

In the public sector, AEDs availability, strength, cost, and country of manufacture were obtained from the head of the pharmacy service. In the private sector, the seller or owner of the outlet was not aware of the research study. Investigators of the study gathered information by acting as a patient, showing a handwritten prescription of AEDs with the International Non-proprietary Name (never the brand name) and then asking questions such as: *"I would like to buy these drugs - Are these drugs available? If so, what strength? How much does it cost? And what is the country of manufacture?"*.

2.5 | Availability and affordability endpoints

An AED was considered available if at least one strength of this AED was available in outlets, and its availability was expressed as a percentage, by molecule, and then by strength per molecule. To express the availability of medicines in the healthcare facilities, the following ranges were used: very low: < 30%; low: 30%-49%; fairly high: 50%-80%; high: >80% [27].

The customer price for purchasing AEDs was collected in Lao Kip (LAK) and converted in the international dollar,

Licence CC BY-NC-ND 3.0

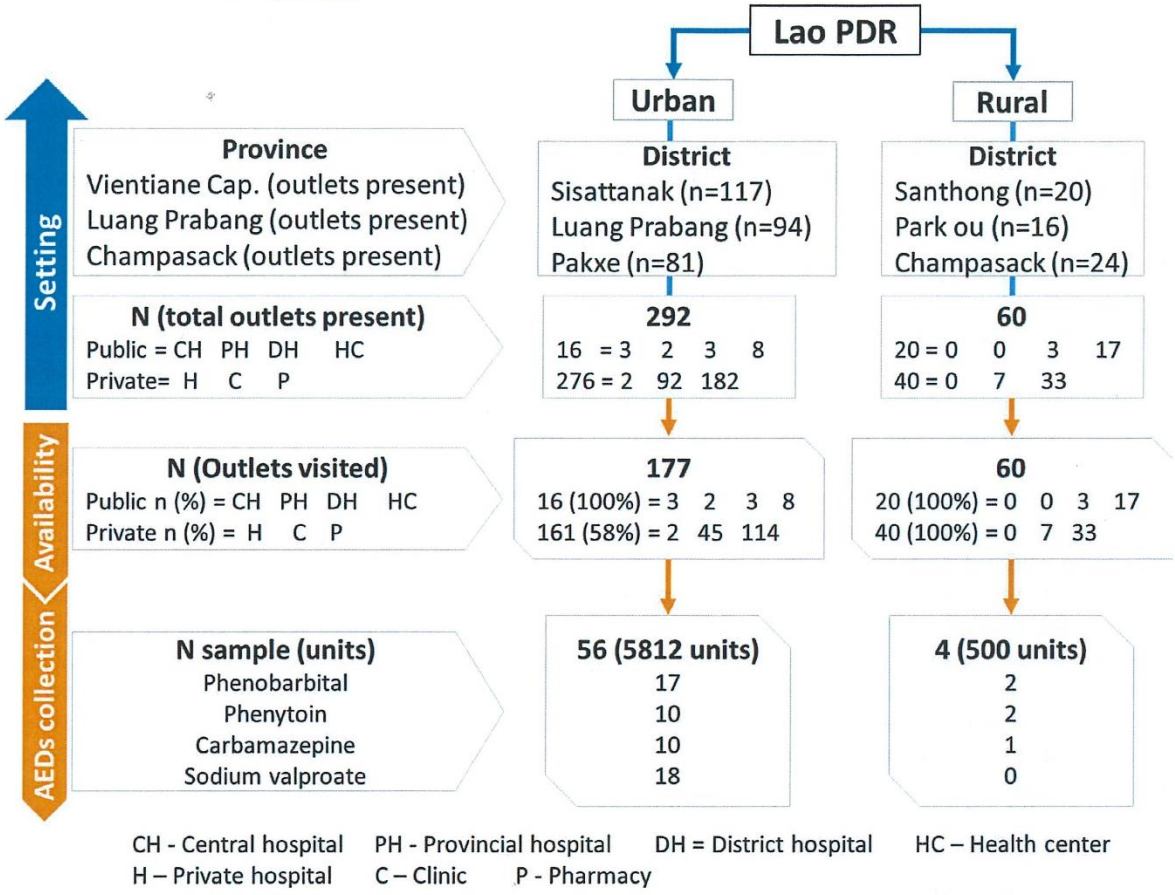


FIGURE 2 Sampling flowchart

using the exchange rate at the date of data collection, based on the WHO/HAI methodology [28]. Pricing information was expressed as median price ratios (MPRs). The MPR was calculated by median unit price, compared with International Reference Prices (IRPs). The IRP used for this survey was taken from the International Medical Products Price Guide for 2014, and 2015 [29,30] then adjusted to the year of the study taking into account inflation/deflation of the currency. An MPR of 1.0 means that the local price is equivalent to the IRP.

Treatment affordability was estimated as the number of day wages the lowest-paid government employee needed to purchase a monthly treatment. The Defined Daily Dose (DDD) of individual medicines for the main indication in adults from ATC/DDD Index [31] was used to estimate monthly treatment costs of AEDs. The daily minimum wage of lowest-paid government workers legislated by the Lao government in 2011 was 20 866.67 Kip (equivalent to 2.52 USDper day) [32].

2.6 | Quality of AEDs

Endpoints, sampling methodology, and analytical testing were adapted from those used in another project performed in sub-Saharan Africa and published in 2018 [8]. A degree of quality scale was designed based on type of issue(s) observed (active ingredient assay, impurities screening, pharmacotechnical features) (Figure S1).

2.7 | Data analysis and statistics

The database was secured at the University of Limoges. Statistical analyses were performed using SPSS version 23.0.

Proportion, means, standard deviations, and 95% confidence intervals (CIs) were used for the descriptive analysis. Comparative analysis was performed using chi-square and Fisher's exact tests. A multinomial logistic regression was performed to identify the association between the independent variables (storage conditions including presence or absence of air-conditioning, exposure to light or wind; presence or absence of packaging; healthcare sector; study area; local or imported AED) and the dependent variable (quality of AEDs). Only variables with a P-value <.25 after univariate analysis were entered into a multivariate logistic regression model using the backward stepwise exclusion method.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

2.8 | Ethical approval

Ethical approval was obtained from the National Ethics committee for Health Research, Ministry of Health of Lao PDR (reference No.077/NECHR).

3 | RESULTS

3.1 | Sampling

A total of 237 outlets corresponding to a proportion of 67.3% of the total number of outlets present in the study area were included (60.6% of the total number of outlets in the urban area, and 100.0% in the rural area). All outlets in the public sector in both urban and rural areas were included. One private clinic was excluded because found closed after several visits. All private pharmacies within a half kilometer radius of central and provincial hospitals (n = 23) were added to the random sample (n = 91) of private pharmacies, due to their proximity to main epilepsy diagnostic centers. For the private sector, 58.0% in the urban area and all the outlets in rural area were included.

3.2 | Availability

The overall AEDs availability was 21.1% (50/237 outlets) [95% Confidence Interval (CI) 16.1-26.8]. Availability in the public sector was 25.0% and 20.4% in the private sector, and no statistical difference was observed. Availability in the urban area was 24.9% and 10.0% in rural areas, $P = .017$. The availability of AEDs within healthcare facilities is detailed in Figure 3. Concerning level lll pharmacies where AEDs are not allowed to be sold, the availability of AEDs was 5.7%.

3.2.1 | Choice of AEDs per outlet

The nature and number of molecules available varied. Among outlets where AEDs were available in the urban area (n = 44), 43.2% had only 1 type of AED, 15.9% had

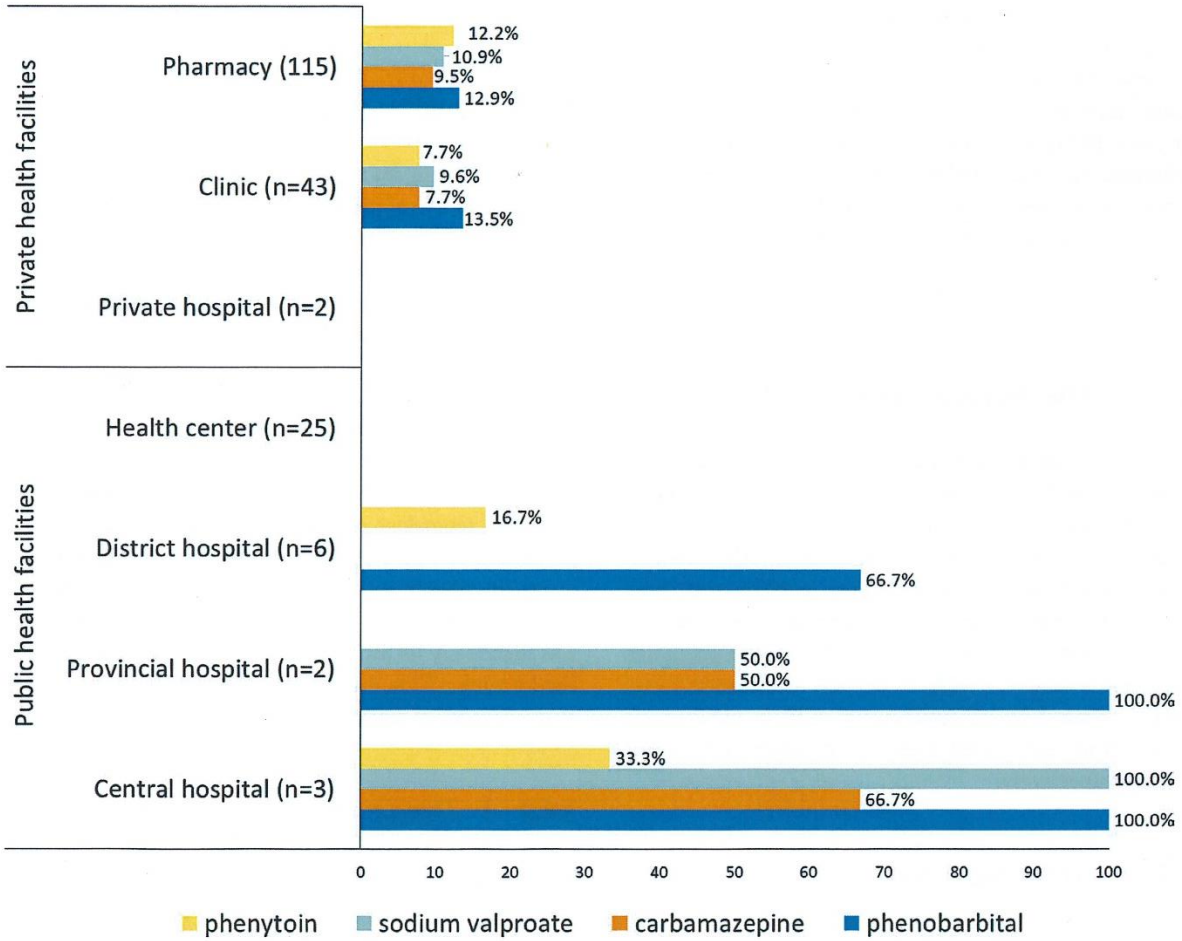


FIGURE 3 Availability of each AED within healthcare facilities

Licence CC BY-NC-ND 3.0

two different AEDs, 18.1% had three different AEDs and 22.7% had the four AEDs considered in this study. Among outlets where AEDs were available in the urban area (n = 6), 66.6% had only 1 type of AED, 16.6% had two different AEDs, 16.6% had three different AEDs and no outlet had the four AEDs.

3.2.2 | Availability per AED

In the 237 outlets investigated, phenobarbital 100 mg was the most available in 34 outlets (14.3% [95% CI 10.1-19.5]), followed by sodium valproate 200 mg in 23 outlets (9.7% [95% CI 6.3-14.2]), phenytoin 100 mg in 23 outlets (9.7%[95% CI 6.3-14.2]), and carbamazepine 200 mg in 21 outlets (8.9% [95% CI 5.6-13.2]). Other strengths of sodium valproate (500 mg), phenobarbital (60 mg), and phenytoin (50 mg) were available respectively in 18 outlets (7.6% [95% CI 4.6-11.7]), 2 outlets (0.8% [95% CI 0.1-3.0]), and 1 outlet (0.4% [95% CI 0.01-2.3]). The availability of carbamazepine 200 mg was higher in the urban area than the rural area (11.2% vs. 1.7%, $P = .031$). In contrast, the availability of phenobarbital 100 mg and phenytoin 100 mg was not significantly different between urban and rural area. Another important finding was the absence of sodium valproate (any strength), phenobarbital 60 mg, and phenytoin 50 mg in the rural area. Moreover, the majority of pharmacies, where AEDs were available in both urban and rural areas, were located in front of the public hospital (<50 m). These public hospitals included mainly central hospitals and provincial hospitals where epilepsy can be diagnosed.

3.2.3 | The characteristics of AEDs available

Among outlets where phenobarbital was available (n = 34), a proportion of 73.5% of them (25 outlets) sold phenobarbital manufactured in Cambodia, 17.6% (6 outlets) from local production and 8.8% (3 outlets) from Vietnam. All phenobarbital 60 mg and carbamazepine 200 mg were imported from Thailand. All strengths of sodium valproate were imported from Spain and France. Out of 23 outlets where phenytoin 100 mg was available, 86.9% (20 outlets) was imported from Thailand. While 8.6% (2 outlets), and 4.3% (1 outlet) were imported from the United States of America (USA), and Germany respectively.

3.2.4 | AEDs registered

According to the medicine registration list obtained from Department of Food and Drugs of the Ministry of Health (FDD) of Lao PDR, only phenobarbital 100 mg from local production, phenobarbital 60 mg (imported from Thailand), and phenytoin 50 mg (imported from USA) were authorized.

3.3 | Price and affordability of each AED

Affordability was estimated only in central hospitals, private clinics, and private pharmacies (86.1% from the total of outlets visited) because in provincial hospitals, district hospitals and health centers, AEDs were provided free of charge. All AEDs were sold at higher prices than the IRP. The lowest MPR was observed for phenytoin 100 mg with MPR of 1.9 times higher. The highest MPRs were observed for phenobarbital 100 mg with MPRs of 20.6 times higher. Overall, affordability for phenytoin 100 mg and phenobarbital 100 mg was the best, with respectively 1.0 and 1.2 days for a month of treatment, compared to carbamazepine 200 mg (2.3 days) and sodium valproate 500 and 200 mg (15.6 and 17.5 days). Results of affordability across the study area (urban vs rural) and outlet types are detailed in Table 1.

3.4 | Quality of AEDs

A total of 60 samples of AEDs, representing 6312 units, were analyzed: 31.6% of phenobarbital, 20.0% of carbamazepine, 30.0% of sodium valproate, 18.3% of phenytoin. These AED samples were collected from 27 outlets (24 outlets from urban and 3 outlets from rural areas). The information on all samples collected is detailed in Table 2.

3.4.1 | Packaging and leaflet

Fifty-five percent (33/60) of samples were sold with their primary and secondary packaging and the medicine leaflet. A proportion of 18.3% (11/60) of samples was sold with packaging but without a leaflet, and 26.6% (16/60), without any packaging and leaflet. A leaflet written in the Lao language was found only for local production of phenobarbital 100 mg. For all other AEDs, the leaflet language was the same as that of the country of manufacture.

3.4.2 | Drug quality

No sample was identified as counterfeit, and 15.0% [95% CI 7.1-26.6] were of poor quality (Table S1-S4). Poor quality was only found in phenobarbital samples. Of all the poor-quality samples, 8.3% of them were substandard (meaning

Licence CC BY-NC-ND 3.0

TABLE 1 Price (median price ratios) and affordability of AEDs

	Area				Healthcare facility type							
	Urban		Rural		Central hospital		Private clinic		Private pharmacy		Total	
	MPR (n)	Day wages	MPR (n)	Day wages	MPR (n)	Day wages	MPR (n)	Day wages	MPR (n)	Day wages	MPR (n)	Day wages
Phenobarbital												
60 mg	6.2 (2)	2.0	NA	NA	NA	NA	7.2 (1)	2.4	5.0 (1)	1.7	6.2 (2)	2.0
100 mg	19.4 (25)	1.1	21.8 (3)	1.3	14.5 (3)	0.9	36.4 (7)	2.2	21.8 (18)	1.3	20.6 (28)	1.2
Carbamazepine												
200 mg	6.8 (18)	2.3	16.9 (2)	5.7	12.4 (2)	4.2	8.5 (3)	2.9	6.8 (15)	2.3	6.7 (20)	2.3
Sodium valproate												
200 mg	7.3 (23)	17.5	NA	NA	12.6 (3)	30.2	7.3 (5)	17.5	6.2 (15)	14.8	7.3 (23)	17.5
500 mg	7.3 (17)	15.6	NA	NA	9.2 (3)	19.8	NA	NA	7.1 (14)	15.3	7.3 (17)	15.6
Phenytoin												
50 mg	2.3 (1)	9.1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.3 (1)	9.1	2.3 (1)	9.1
100 mg	1.9 (20)	1.1	6.4 (2)	3.7	NA	NA	7.6 (4)	4.3	1.7 (18)	1.0	1.9 (22)	1.0

Note: The median price ratios (MPR) was calculated by median unit price, compared with international reference prices.
Abbreviation: NA: Not applicable because AEDs were not available.

that only one test failed) and 6.7% were of bad quality (meaning that a minimum of two tests failed). No statistical difference was observed across study areas (urban *vs.* rural) and healthcare sectors (public *vs.* private). Figure 4 shows details of the quality in terms of authorized and unlicensed AEDs samples.

Samples with a marketing authorization represented 11.6% (7/60 samples). According to The United States Pharmacopeia (USP), within 45 minutes in the dissolution test, the tablet should release more than 75% of active ingredient (AI) amount but all samples of phenobarbital (local production) release less than 20% of AI. For unlicensed AEDs, 9.4% [95% CI 3.1-20.7] were identified as substandard.

A proportion of 44.4% (12/27) of outlets had air-conditioning in the storage location, but turned-on only in 75.0% of them (9/12) and only during the opening period. AEDs were exposed to direct sunlight in 55.6% (15/27), to the wind in 25.9% (7/27). Four variables were found to be significantly correlated with the quality of medicine in the univariate analysis. In the final multivariate logistic regression analysis, no significant associated factors were found. These factors were: (i) samples collected in urban areas (univariate, OR = 0.21, 95%CI [0.03-1.54], $P = .1$; multivariate, aOR = 0.40, 95%CI [0.02-5.77], $P = .5$); (ii) the public sector (OR = 2.60, 95%CI [0.55-13.02], $P = .2$;, aOR = 2.70, 95%CI [1.02-7.09], $P = .6$); (iii) absence of packaging (OR = 2.87, 95%CI [0.54-15.2], $P = .2$; aOR = 0.214, 95%CI [0.46-22.15], $P = .2$); (iv) exposure to light or wind (OR = 0.19, 95%IC [0.44-0.86], $P = .03$; aOR = 0.18, 95% IC [0.01-2.62], $P = .2$).

4 | DISCUSSION

Epilepsy is a non-communicable disease (NCD), which has received little attention in health development agendas, especially in developing countries. Hence, medicines to treat NCDs were significantly less available than those for acute conditions in these countries.[33,34] In three main provinces of Lao PDR, availability (21.1% of outlets had at least one AED available) and quality issues (15.0%) for AEDs were observed. The low availability may be the result of several factors: strict regulatory control of psychotropic and narcotic substances at the national and international levels, lack of regular assessment of the current need for AEDs in the country, and low rates of diagnosis.[35-37] Despite a higher prevalence of epilepsy in rural areas than in urban areas,[38] and although a proportion of 67.1% of Lao population resided in rural zone, lower availability and higher price of AEDs were reported in the rural area. Furthermore, the uneven distribution of delivery structures might reduce the availability of AEDs for PWE residing in a rural area.

This study highlights a worse situation than described in a previous study on the same subject carried out in 2007 7 in Lao PDR. The availability has decreased significantly, from 53.0% in 2007 to 14.3% at present for phenobarbital and from 31.8% to 8.9% for carbamazepine, although many initiatives have been taken in the meantime to improve epilepsy management. The better availability in 2007 may be due to study area (4 central districts of Vientiane, the capital city of Lao PDR) where the main circulation center for pharmaceutical products is normally located. In addition, health centers and level III pharmacies were not included, while we covered

Licence CC BY-NC-ND 3.0

TABLE 2 Information on AED samples

	Number of samples			Brand name	Dosage form	Number of tablets collected	Manufacture country	Registration	Packaging
	Total	Public	Private						
Urban area									
Phenobarbital									
60 mg	2		2	Phenobarbitone	tablet	200	Thailand	registered	non-available
100 mg	15	1	1	Phenobarbital	tablet	150	Lao PDR	registered	available
		1	1	Phenobarbital	tablet	60	Vietnam	non- registered	available
		1	10	Phenobarbital	tablet	1100	Cambodia	non- registered	available
Carbamazepine									
200 mg	11	2	9	PANTOL	tablet	891	Thailand	non- registered	available for only 5 samples
Phenytoin									
50 mg	1		1	DILANTIN 50 mg	tablet	250	USA	registered	available
100 mg	8		5	DITOIN	capsule	500	Thailand	non- registered	non-available
			1	Phenhydan	tablet	801	Germany	non- registered	available
			2	DILANTIN 100 mg	extended-release capsule	800	USA	non- registered	available
Sodium valproate									
200 mg	8	2	6	DEPAKINE	gastro-resistant tablet	550	France	non- registered	available
500 mg	10	3	7	DEPAKINE CHRONO	slow-release scored film-coated tablet	510	France	non- registered	available
Rural area									
Phenobarbital									
100 mg	2	1	1	Phenobarbital	tablet	200	Lao PDR	registered	available
Carbamazepine									
200 mg	1		1	PANTOL	tablet	100	Thailand	non- registered	non-available
Phenytoin									
100 mg	2		2	DITOIN	capsule	200	Thailand	non- registered	non-available
Total	60	11	49			6312			

Noudy SENGXEU | Thèse de doctorat | Université de Limoges | 04 décembre 2020
Licence CC BY-NC-ND 3.0

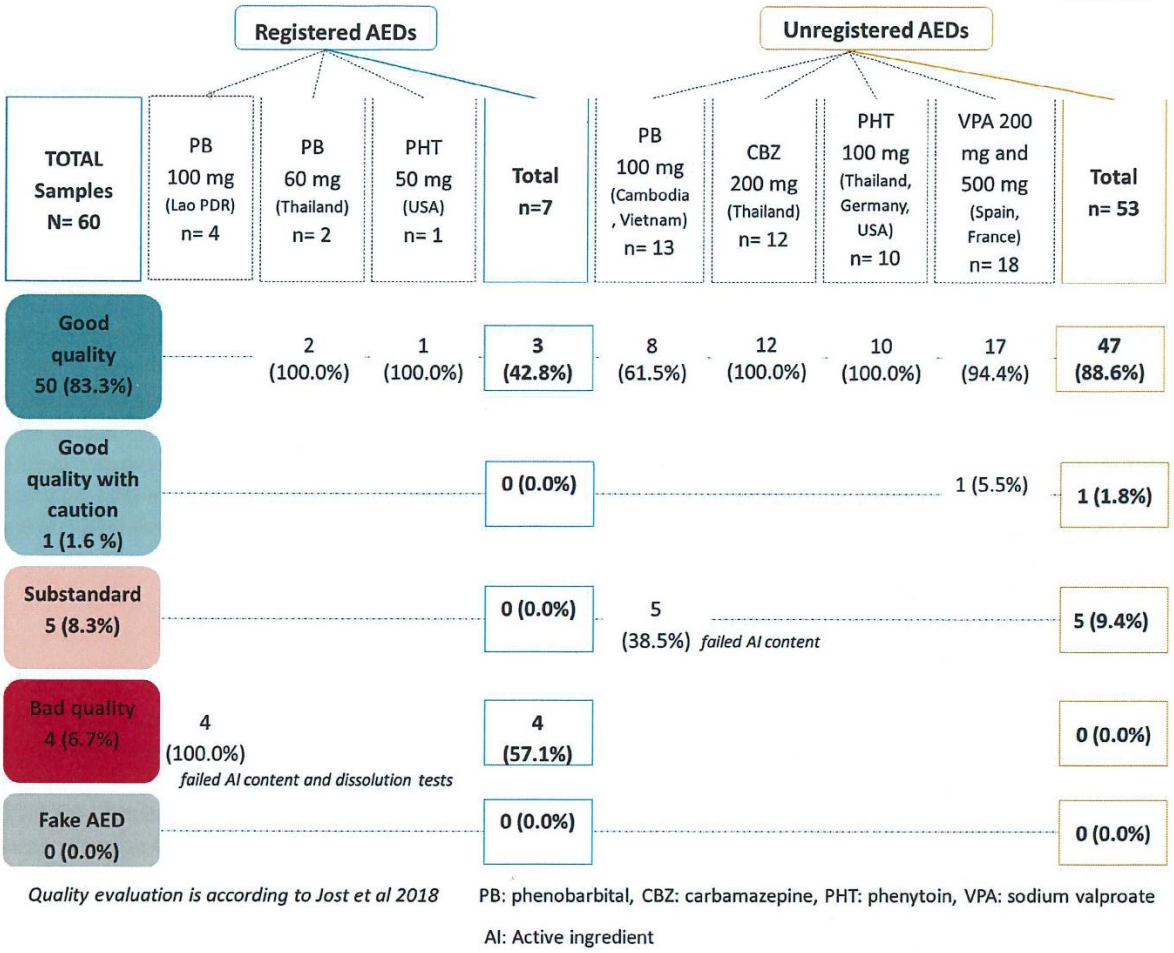


FIGURE 4 Quality of all AEDs samples

all types of healthcare facilities in both urban and rural districts in different provinces. In the present study, phenobarbital was the most available AEDs with good affordability in both urban and rural areas but half of the samples were of poor quality, while in 2007, no poor-quality drug was found among 34 samples of phenobarbital. This difference could be due to the criteria used to assess the quality of drugs. We used the US Pharmacopeia 2019 which indicated that the phenobarbital content was defined as correct if the amount was ±10% of the indicated dosage and the dissolution test was performed to define the AI release capacity of the dosage form. The previous study used a broader threshold of ±15% for active ingredient assay and the dissolution test was not performed.

Regarding the availability of at least one AED among the different types of health facilities in Lao PDR, we found that the availability of AEDs in provincial and district hospitals has improved progressively since the two previous studies: from 39.0% (2009) and 93.7% (2012) to 100.0% in our study for provincial hospitals, and from 12.5% (2009) and 18.2% (2012) to around 60.0% in our study for district hospitals. Although availability was better in these facilities, PWE had limited access in terms of geographical distance. According to the WHO recommendations, the most cost-effective way to decrease the treatment gap of epilepsy would be to deliver the epilepsy services through primary healthcare.[39] Unfortunately, we observed a reduction of AEDs availability at a community level in Lao PDR: from 7.0% (2009) to not available at all in 2019. For level III pharmacies, the availability decreased from 10.0% (2009) to 5.7% in 2019.[18,20] It may have been due to the absence of physician or neurologist and a lack of diagnostic equipment in these areas.

Our result regarding the availability of each AED (<15.0%) in health facilities was lower than previous studies in Vietnam (>30.0%) [40], Thailand (>80.0%),[41,42] and Madagascar[43] (>80.0%). We observed better affordability of carbamazepine (2.3 day wages) and phenytoin (1.0 day wages) in Lao PDR compared to Malawi[44] which reported more than 5.0 day wages required for these two drugs. As well as for sodium valproate, in our study, we found 17.5 days wages in private clinics, whereas in Malawi, this drug required

Licence CC BY-NC-ND 3.0

40.0 days wages. Our result on affordability was similar to a previous multicenter study conducted in 46 countries which reported the day wage patient price of generic carbamazepine was less than 5.0 day in all healthcare facilities, although this study pulled data from developing and developed countries.[7] The proportion of poor-quality AEDs found in our study (15.0%) was lower than that observed in a study performed in sub-Saharan Africa[8] which reported 32.3% of poor quality. In that study, carbamazepine and sodium valproate were the poorest in terms of quality, probably due to high sensitivity to humidity and heat under tropical conditions, whereas our study found poor quality only for phenobarbital samples. This proportion was higher than in the previous study in Mauritania which found 13.7%.[45] Our results identified that different samples of phenobarbital (imported from Cambodia and Vietnam) from the same batch vary randomly in their quality. Samples manufactured locally showed the poorest quality. Poor-quality control and/or lack of conformity during the manufacturing process may be a cause. This problem was reported as common in local pharmaceutical industries in most LMICs.[46,47] This poor-quality issue could lead to side effects, loss of efficacy, lack of confidence in medication, and a reduction in adherence to AEDs. Carbamazepine, sodium valproate, and phenytoin were of good quality in both urban and rural areas, although most were sold in bulk. Despite the good quality, these AEDs were imported from different countries and were not labeled in the Lao language. More than 88% of all AED samples collected in our survey have no marketing authorization in Lao and poor quality was observed in both registered and unregistered samples. Cross-border trade flows seem to interfere with official drug supply channels. Although irregular, they are part of reality and raise several questions in terms of control of batches marketed on the territory, traceability, pharmacovigilance, etc In addition, cross-sectional quality controls should be encouraged on these medicines in view of the observations made in countries where storage conditions are often unfavorable and poorly considered. Around 33.6% of the Lao population lived below the poverty line and they often earned less than the lowest-paid government worker, AEDs would be even less affordable than reported here.[48] Another concern was for children with epilepsy (CWE) because pediatric strength and formulation were available in less than 1% of all facilities (eg, phenobarbital 60 mg, phenytoin 50 mg, no liquid formulation). This issue was documented in several other areas.[49,50] Parents of CWE or adolescents are constrained to manipulate adult dosage forms and split the tablet. Despite the theoretical homogeneous distribution of the active ingredient within the tablet, based on the assumption that all steps in the manufacture of dry forms of drugs are controlled, tablet splitting does not systematically result in equal shares and the reproducibility of this operation is not ensured. In addition, it may modify the pharmacokinetics of the medication especially for extended-released formulation of carbamazepine and sodium valproate. To this, we can add the fact that for some drugs, coatings are added not for kinetic purposes but for environmental protection; a damaged coating is all the more exposed to possible degradation.

This study has been undertaken with both strengths and weaknesses. The major strengths include the fact that the survey data have been adjusted to ensure that the price data are compared to an international reference. Quality analyses were consistent with international, reproducible, and standardized methodologies. Of particular concern is the fact that we had not measured price components in the pharmaceutical supply chain and did not explore the factors affecting the availability and use of AEDs in healthcare facilities. This availability and affordability or price data only apply to the specific day of the survey and may not reflect average availability over time.

5 | CONCLUSION

Overall availability of AEDs in all different supply chains in Lao PDR was significantly (<15%) below the threshold recommended by the WHO [32], which requires a minimum availability of 80% of affordable essential medicines for NCDs. The Ministry of Health in Lao PDR should urgently reassess AEDs current requirements, therefore develop and implement policy options to increase availability, develop pricing regulation, and improve affordability in both public and private sectors. For the poorest part of the population and in rural areas, health centers and level III pharmacies should be authorized to dispense essential AEDs by improving knowledge and qualification of healthcare workers. There is also a need to promote the registration of medicines, remove taxes on essential medicines, and ensure that the products on the market meet the quality standards for both imports and local production.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest. We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

DISCLOSURES

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

ORCID

Noudy Sengxeu https://orcid.org/0000-0002-5715-2051
Jeremy Jost https://orcid.org/0000-0001-5543-3741

Licence CC BY-NC-ND 3.0

REFERENCES

1. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. Lancet Psychiatry. 2016;3:171–8.
2. Beghi E, Giussani G, Nichols E, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A, et al. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019;18:357–75.
3. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019;18:459–80.
4. World Health Organization. Atlas: epilepsy care in the world. 2005. Available on: https://www.who.int/mental_health/neurology/Epilepsy_atlas_r1.pdf (Access date: March 2020)
5. Chisholm D, WHO-CHOICE. Cost-effectiveness of first-line antiepileptic drug treatments in the developing world: a population-level analysis. Epilepsia. 2005;46:751–9.
6. Chomba EN, Haworth A, Mbewe E, Atadzhanov M, Ndubani P, Kansembe H, et al. The current availability of antiepileptic drugs in Zambia: implications for the ILAE/WHO "out of the shadows" campaign. Am J Trop Med Hyg. 2010;83:571–4.
7. Cameron A, Bansal A, Dua T, Hill SR, Moshe SL, Mantel-Teeuwisse AK, et al. Mapping the availability, price, and affordability of antiepileptic drugs in 46 countries. Epilepsia. 2012;53:962–9.
8. Jost J, Ratsimbazafy V, Nguyen TT, Nguyen TL, Dufat H, Dugay A, et al. Quality of antiepileptic drugs in sub-Saharan Africa: A study in Gabon, Kenya, and Madagascar. Epilepsia. 2018;59:1351–61.
9. Mac TL, Gaulier JM, Le VT, Vu AN, Preux PM, Ratsimbazafy V. Quality of antiepileptic drugs in Vietnam. Epilepsy Res. 2008;80:77–82.
10. Odermatt P, Ly S, Simmala C, Angerth T, Phongsamouth V, Mac TL, et al. Availability and Costs of Antiepileptic Drugs and Quality of Phenobarbital in Vientiane Municipality, Lao PDR. Neuroepidemiology. 2007;28:169–74.
11. World Health Organization Regional Office for the Western Pacific. Overview of Lao health system development 2009–2017. 2018. Available on: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274721/9789290618621-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y (Access date: June 2020)
12. World Health Organization. The Lao People's Democratic Republic health system review. Health Syst Transit. 2014;4:11–25.
13. Tran DS, Odermatt P, Le TO, Huc P, Druet-Cabanac M, Barennes H, et al. Prevalence of epilepsy in a rural district of central Lao PDR. Neuroepidemiology. 2006;26:199–206.
14. Bounlu M, Auditeau E, Vorachit S, Chivorakoun P, Souvong V, Sengxeu N, et al. Explanatory factors of adherence to community-based management of epilepsy in Lao PDR. Epilepsy Behav. 2018;88:74–80.
15. Barennes H, Tran D-S, Latthaphasavang V, Preux PM, Odermatt P. Epilepsy in Lao PDR: From research to treatment intervention. Neurol Asia. 2008;13:27–31.
16. Barennes H, Harimanana A, Vun MC, Chivorakoun P. The Lao initiative on access to treatment for epilepsy. Neurol Asia. 2011;16:59–61.
17. Meinardi H, Scott RA, Reis R, Sander JW. The treatment gap in epilepsy: the current situation and ways forward. Epilepsia. 2001;42:136–49.
18. Barennes H, Sengkhamyong K, Sambany EM, Koffi PN, Chivorakul P, Empis G, et al. Children's access to treatment for epilepsy: experience from the Lao People's Democratic Republic. Arch Dis Child. 2011;96:309–13.
19. Lao Statistics Bureau. Results of population and housing census 2015. 2016. Available on: https://lao.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/PHC-ENG-FNAL-WEB_0.pdf (Acess date: November 2019)
20. Chivorakoun P, Harimanana A, Clavel S, Jousseaume S, Barennes H. Epilepsy in Lao Popular Democratic Republic: difficult procurement of a first-line antiepileptic contributes to widening the treatment gap. Rev Neurol (Paris). 2012;168:221–9.
21. Barennes H, Frichittavong A, Gripenberg M, Koffi P. Evidence of High Out of Pocket Spending for HIV Care Leading to Catastrophic Expenditure for Affected Patients in Lao People's Democratic Republic. PLoS One. 2015;10:e0136664.
22. Sengaloundeth S, Green MD, Fernandez FM, Manolin O, Phommavong K, Insixiengmay V, et al. A stratified random survey of the proportion of poor quality oral artesunate sold at medicine outlets in the Lao PDR - implications for therapeutic failure and drug resistance. Malar J. 2009;8:172.
23. Syhakhang L, Lundborg CS, Lindgren B, Tomson G. The quality of drugs in private pharmacies in Lao PDR: a repeat study in 1997 and 1999. Pharm World Sci. 2004;26:333–8.
24. Syhakhang L, Stenson B, Wahlström R, Tomson G. The quality of public and private pharmacy practices. Eur J Clin Pharmacol. 2001;57:221–7.
25. Keohavong B, Syhakhang L, Sengaloundeth S, Nishimura A, Ito K. Rational use of drugs: prescribing and dispensing practices at public health facilities in Lao PDR. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006;15:344–7.
26. Nolintha V.Cities, SEZs and connectivity in major provinces of Laos. Intra-and Inter-City Connectivity in the Mekong Subregion. 2011:176–240 edited by Masami Ishida, BRC Research Report No.6, Bangkok Research Center, IDE-JETRO, Bangkok, Thailand. Available on: https://www.ide.go.jp/library/English/Publish/Download/Brc/pdf/06_chapter4.pdf (Access date: March 2020)
27. World Health Organization. Price, availability and affordability: an international comparison of chronic disease medicines. 2006. Available on: https://apps.who.int/iris/handle/10665/116493 (Access date: March 2020)
28. World Health Organization/Health Action International. Measuring medicine prices, availability, affordability and price components. 2008. Available on https://www.who.int/medicines/areas/access/OMS_Medicine_prices.pdf (Access date: March 2020)
29. Management Sciences for Health. International Medical Products Price Guide 2015 Edition. Available on: http://mshpriceguide.org/wp-content/uploads/2017/04/MSH-2015-International-Medical-Products-Price-Guide.pdf (Access date: November 2019)
30. Management Sciences for Health. International drug price indicator guide 2014 Edition. Available on: http://mshpriceguide.org/wp-content/uploads/2016/06/MSH-International-Drug-Price-Indicator-Guide-2014.pdf (Access date: November 2019)
31. World Health Organization. ATC/DDD Index 2019. Available on: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (Access date: December 2019)
32. Ewen M, Zweekhorst M, Regeer B, Laing R. Baseline assessment of WHO's target for both availability and affordability of essential medicines to treat non-communicable diseases. PLoS One. 2017;12:e0171284.
33. Cameron A, Roubos I, Ewen M, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM, Laing RO. Differences in the availability of medicines for

Licence CC BY-NC-ND 3.0

chronic and acute conditions in the public and private sectors of developing countries. Bull World Health Organ. 2011;89:412–21.
34. Strong K, Mathers C, Leeder S, Beaglehole R. Preventing chronic diseases: how many lives can we save? Lancet. 2005;366:1578–82.
35. International Narcotics Control Board. Report of the International Narcotics Control Board on the availability of internationally controlled drugs: ensuring adequate access for medical and scientific purposes: UN; 2011. Available on: https://www.unodc.org/documents/lpo-brazil/noticias/2011/03-marco/Jife/Report_of_the_Board_on_the_availability_of_controlled_substances.pdf (Access date: October 2019)
36. Wang H, Sun Q, Vitry A, Nguyen TA. Availability, Price, and Affordability of Selected Essential Medicines for Chronic Diseases in 11 Countries of the Asia Pacific Region: A Secondary Analysis. Asia Pac J Public Health. 2017;29:268–77.
37. Bhalla D, Aziz H, Bergen D, Birbeck GL, Carpio A, Cavalheiro E, et al. Undue regulatory control on phenobarbital—an important yet overlooked reason for the epilepsy treatment gap. Epilepsia. 2015;56:659–62.
38. Trinka E, Kwan P, Lee B, Dash A. Epilepsy in Asia: Disease burden, management barriers, and challenges. Epilepsia. 2018;60(suppl 1):7–21.
39. World Health Organization. The World Health Report 2001, Mental health: new understanding, new hope. 2001. Available on: https://apps.who.int/iris/handle/10665/42390 (Access date: March 2020)
40. Mac TL, Le VT, Vu AN, Preux PM, Ratsimbazafy V. AEDs availability and professional practices in delivery outlets in a city center in southern Vietnam. Epilepsia. 2006;47:330–4.
41. Tiamkao S, Pranboon S, Tiamkao S, Phunikhom K. Facilities and Services for People with Epilepsy-A Survey from the Northeast Thailand. J Med Assoc Thai. 2017;100:S252–S258.
42. Tiamkao S, Towanabut S, Dhiravibulyn K, Pranboon S, Sawanyawisuth K. Is the Thailand epilepsy service adequate to help patients? Neurology. Asia. 2013;18:271–277.
43. Nizard M, Jost J, Tanamasoandro R, Andriambololona R, Megherbi M, Solofomalala GD, et al. Overview of accessibility and quality of antiepileptic drugs in Madagascar. Seizure. 2016;41:134–40.
44. Khuluza F, Haefele-Abah C. The availability, prices and affordability of essential medicines in Malawi: A cross-sectional study. PLoS One. 2019;14:e0212125.
45. Laroche ML, Traore H, Merle L, Gaulier JM, Viana M, Preux PM. Quality of phenobarbital solid-dosage forms in the urban community of Nouakchott (Mauritania). Epilepsia. 2005;46:1293–6.
46. Kelesidis T, Kelesidis I, Rafailidis PI, Falagas ME. Counterfeit or substandard antimicrobial drugs: a review of the scientific evidence. J Antimicrob Chemother. 2007;60:214–36.
47. Petralanda I. Quality of antimalarial drugs and resistance to Plasmodium vivax in Amazonian region. Lancet. 1995;345:1433.
48. Epprecht M, Minot N, Dewina R, Messerli P, Heinimann A.The geography of poverty and inequality in the Lao PDR. 2008. Available on: https://boris.unibe.ch/34330/1/The%20Geography%20of%20Poverty%20and%20Inequality%20in%20the%20Lao%20PDR.pdf (Access date: March 2020)
49. Somasiri U, Thillainathan S, Fernandopulle R, Ranganathan SS. Antiepileptic drugs for children: Availability, suitability and acceptability. Sri Lanka J Child Health. 2013;42(1):38.
50. Farkhondeh M, Hill SR, Cross JH, Dua T. Antiepileptic drugs in children in developing countries: Research and treatment guideline needs. Epilepsia. 2009;50:2340–3.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

How to cite this article: Sengxeu N, Dufat H, Boumediene F, et al. Availability, affordability, and quality of essential antiepileptic drugs in Lao PDR. *Epilepsia Open*. 2020;00:1–12. https://doi.org/10.1002/epi4.12432

Les informations complémentaires à l'article 1 sont présentées ci-dessous :

Licence CC BY-NC-ND 3.0

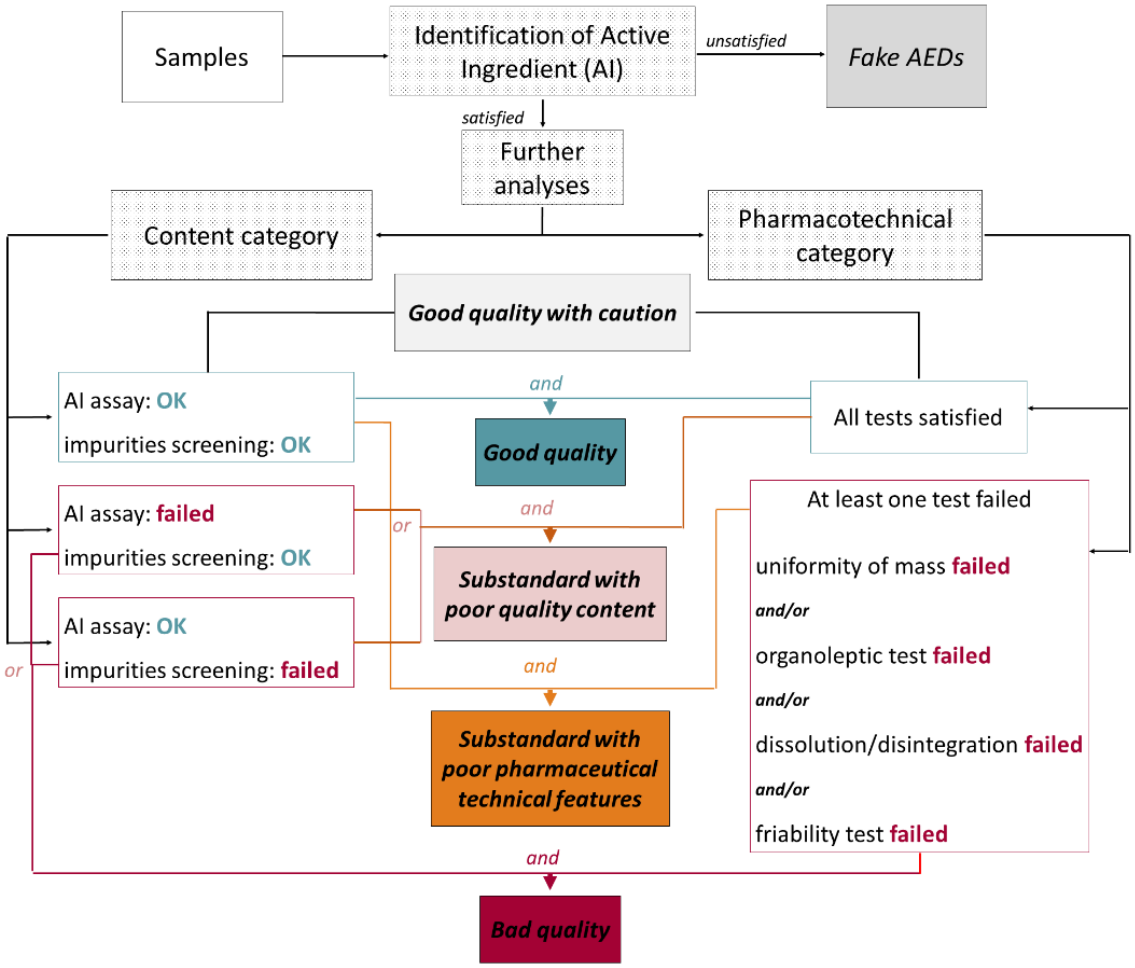


Figure S1 : degree of quality scale

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table S1 : Quality of phenobarbital - Analysis according to the revised monograph "Phenobarbital tablets", Pharmacopeial Forum 45 (5) 2019

Sample No.	Batch No.	Exp.date	Type of outlet	Uniformity of mass			Dissolution test Amount Dissolved (%)		Al content (%) of the labeled amount		Quality
				Mass (mg)	Mass Range	Pass/fail	45 min (≥ 75%)	Pass/fail	90.0% - 110.0%		
									Al percentage	pass/fail	
Phenobarbital 100 mg, tablets (PB 1-11 manufactured in Cambodia, PB 12-13 manufactured in Vietnam, PB 14-17 local manufacture)											
PB 1	**114**	08/2018	Pharmacy	182.4 ± 2.1	168.8-196.1	pass	93.6% ± 1.9	pass	90.3% ± 0.1	pass	Good
PB 2	**120**	01/2020	Pharmacy	179.4 ± 1.5	166.0-192.9	pass	89.3% ± 3.9	pass	92.3% ± 1.0	pass	Good
PB 3	**121**	04/2020	Clinic	179.5 ± 4.3	166.0-193.0	pass	87.2% ± 4.9	pass	92.1% ± 1.8	pass	Good
PB 4	**121**	04/2020	Pharmacy	171.6 ± 1.4	158.7-184.4	pass	85.7% ± 2.3	pass	87.1% ± 1.1	fail	Substandard
PB 5	**122**	08/2020	Public hospital	177.8 ± 3.2	164.5-191.1	pass	84.4% ± 3.0	pass	96.2% ± 1.7	pass	Good
PB 6	**122**	08/2020	Pharmacy	179.2 ± 3.3	165.8-192.7	pass	81.1% ± 4.5	pass	94.2% ± 0.1	pass	Good
PB 7	**122**	08/2020	Pharmacy	178.7 ± 2.1	165.3-192.1	pass	84.4% ± 4.1	pass	97.1% ± 0.5	pass	Good
PB 8	**122**	08/2020	Clinic	178.6 ± 2.3	165.2-192.0	pass	83.5% ± 4.5	pass	103.0% ± 8.9	pass	Good
PB 9	**122**	08/2020	Pharmacy	177.8 ± 2.3	164.4-191.1	pass	85.9% ± 2.3	pass	87.0% ± 1.2	fail	Substandard
PB 10	**122**	08/2020	Pharmacy	179.5 ± 2.8	166.0-192.9	pass	84.2% ± 2.6	pass	87.4% ± 1.4	fail	Substandard
PB 11	**123**	11/2020	Pharmacy	178.5 ± 4.1	165.1-191.9	pass	89.1% ± 3.1	pass	87.6% ±1.2	fail	Substandard
PB 12	**90615**	06/2018	Public hospital	149.6 ± 2.4	138.4-160.9	pass	86.4% ± 5.8	pass	89.8% ± 0.2	fail	Substandard
PB 13	**90615**	06/2018	Pharmacy	150.0 ± 2.1	138.7-161.2	pass	84.4% ± 5.3	pass	90.3% ± 0.5	pass	Good
PB 14	**1703033**	03/2021	Clinic	182.3 ± 7.7	168.6-196.0	pass	13.2% ± 2.2	fail	77.4% ± 2.6	fail	Bad quality
PB 15	**1706028**	06/2021	Public hospital	179.0 ± 5.5	165.6-192.4	pass	9.4% ± 0,9	fail	76.7% ± 0.5	fail	Bad quality
PB 16	**1706028**	06/2021	Public hospital	181.2 ± 4.0	167.6-194.8	pass	8.6% ± 0.7	fail	79.2% ± 0.4	fail	Bad quality
PB 17	**1706028**	06/2021	Clinic	180.5 ± 2.1	168.8-196.1	pass	9.2% ± 0.5	fail	77.2% ± 0.4	fail	Bad quality
Phenobarbital 60 mg, tablets manufactured in Thailand											
PB 18	**F 591624**	01/2020	Clinic	133.0 ± 2.6	123.1-143.0	pass	92.2% ± 1.8	pass	90.0% ± 0.8	pass	Good
PB 19	**F 600125**	03/2020	Pharmacy	134.8 ± 0.9	124.7-144.9	pass	94.5% ± 2.3	pass	91.6% ±0.3	pass	Good

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table S2 : Quality of carbamazepine 200 mg (tablets manufactured in Thailand) - Analysis according to the monograph "Carbamazepine tablets", U.S. Pharmacopoeia 2018 (USP 41)

Sample No.	Batch No.	Exp.date	Type of outlet	Uniformity of mass			Dissolution Amount Dissolved (%)			AI content (%) of the labeled amount		impurity	Quality
				Mass (mg)	Limits of average	Pass/fail	**15 min** = 60-85%; **30 min** ≥ 75%			92.0% - 108.0%			
							15 min (% ±SD)	30 min (%)	Pass/fail	AI percentage	Pass/fail		
CBZ 1	41347	1/2018	Pharmacy	278.6 ± 4.6	264.7-291.5	pass	73.9 ± 4.4	96.2 ± 2.3	pass	100.3 ± 4.2	pass	Not detected	Good
CBZ 2	60479	5/2019	Pharmacy	285.4 ± 2.6	271.1-292.7	pass	75.1 ± 2.6	96.0 ± 6.1	pass	102.4 ± 5.1	pass	Not detected	Good
CBZ 3	61403	12/2019	Hospital	281.9 ± 5.7	267.8-297.9	pass	67.5 ± 4.8	96.5 ± 2.7	pass	101.1 ± 3.1	pass	Not detected	Good
CBZ 4	61403	12/2019	Hospital	282.4 ± 1.2	268.3-285.9	pass	72.7 ± 2.0	97.6 ± 3.2	pass	100.9 ± 6.2	pass	Not detected	Good
CBZ 5	61662	3/2020	Clinic	284.7± 3.4	270.5-294.5	pass	65.2 ± 4.7	92.9 ± 4.2	pass	101.7 ± 4.4	pass	Not detected	Good
CBZ 6	61662	3/2020	Pharmacy	282.7 ± 2.9	268.6-291.1	pass	66.3 ± 2.1	97.5 ± 1.7	pass	102.4 ± 3.6	pass	Not detected	Good
CBZ 7	61662	3/2020	Pharmacy	277.3 ± 2.7	266.6-288.3	pass	65.9 ± 3.5	96.8 ± 3.6	pass	103.6 ± 2.2	pass	Not detected	Good
CBZ 8	71094	7/2020	Pharmacy	284.7 ± 2.3	270.5-291.4	pass	67.2 ± 10.1	98.7 ± 7.2	pass*	100.6 ± 4.5	pass	Not detected	Good
CBZ 9	71094	7/2020	Pharmacy	284.7 ± 2.3	270.5-291.3	pass	67.3 ± 3.9	94.6 ±3.1	pass**	102.0 ± 2.7	pass	Not detected	Good
CBZ 10	80014	1/2021	Clinic	283.3 ± 1.4	269.2-287.4	pass	69.9 ± 3.8	99.3 ± 1.9	pass	100.6 ± 5.2	pass	Not detected	Good
CBZ 11	80014	1/2021	Pharmacy	284.1 ± 1.1	269.8-287.4	pass	73.7 ± 4.0	101.1 ± 8.0	pass	98.2 ± 8.5	pass	Not detected	Good
CBZ 12	80014	1/2021	Pharmacy	286.2 ± 1.5	269.1-287.5	pass	62.5 ± 4.5	100.2 ± 6.6	pass*	99.7 ± 4.3	pass	Not detected	Good

AI: Active Ingredient

* L2: at 15 min, no unit is more than 5% outside the stated range; at 60 min, no unit is less than Q − 5%

** L3: at 15 min, no unit is more than 10% outside the stated range; and NMT 2 of the 24 units are more than 5% outside the stated range; at 60 min, no unit is less than Q − 10%; and NMT 2 of the 24 units are less than Q − 5%.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table S3 : Quality of phenytoin - Analysis according to the monograph " Extended Phenytoin Sodium Capsules", U.S. Pharmacopoeia2018 (USP 41), the monograph "Phenytoin tablets", Japanese Pharmacopoeia 17th Edition, and the monograph "Phenytoin capsule", British Pharmacopoeia 2017.

Sample No.	Batch No.	Exp.date	Outlet type	Uniformity of mass			Dissolution Amount Dissolved (% (SD))				AI content (%) of the labeled amount		Quality
Phenytoin 100 mg, extended capsules manufactured in USA													
				Mass (mg)	Limits of average	Pass/fail	* **30 min** = 25-45%; **1h** = 45-75%; **2h** ≥ 70%				95.0% - 105.0%		
							30 min	1h	2h	Pass/fail	AI (%)	Pass/fail	
PHT 1	S66295	12/2018	Clinic	239.1 ± 4.0	227.1 – 248.8	pass	44.4 ± 2.8	71.1 ± 3.9	82.3 ± 2.4	yes	100.4 ± 3.8	pass	Good
PHT 2	S66295	12/2018	Clinic	234.3 ± 3.6	222.6 – 242.7	pass	44.0 ± 2.7	72.2 ± 1.8	85.4 ± 1.9	yes	99.9 ± 4.0	pass	Good
Phenytoin 100 mg, tablets manufactured in Germany													
				Mass (mg)	Limits of average	Pass/fail	**15 min** = 60-85%; **30 min** ≥ 75%				92.0% - 108.0%		
							15 min	30 min		uniformity	AI (%)	uniformity	
PHT 3	15003883	7/2020	Pharmacy	220.8 ± 2.5	209.7 – 226.4	pass	72.0 ± 3.0	87.2 ± 4.6		pass*	103.1 ± 1.2	pass	Good
Phenytoin 100 mg, prompt Release capsules manufactured in Thailand													
				Mass (mg)	Limits of average	Pass/fail	**30 min ≥ 75%**				**92.5% - 107.5%**		
							30 min			Pass/fail	AI (%)	Pass/fail	
PHT 4	171007	8/2019	Pharmacy	259.8 ± 6.3	246.8 – 276.4	pass	103.1 ± 4.0			pass	94.3 ± 2.0	pass	Good
PHT 5	171015	11/2019	Pharmacy	258.3 ± 8.7	245.4 – 280.9	pass	94.0 ± 2.3			pass	98.1 ± 4.2	pass	Good
PHT 6	171018	11/2019	Pharmacy	268.9 ± 14.8	255.5 – 308.9	pass	96.1 ± 3.9			pass	97.0 ± 3.6	pass	Good
PHT 7	171025	12/2019	Pharmacy	255.9 ± 6.5	243.1 – 272.6	pass	94.1 ± 4.2			pass	96.6 ± 2.9	pass	Good
PHT 8	171030	1/2020	Pharmacy	261.7 ± 6.5	248.6 – 278.8	pass	89.5 ± 7.2			pass	97.8 ± 3.7	pass	Good
PHT 9	171031	1/2020	Pharmacy	263.7 ± 7.6	250.5 – 283.9	pass	96.1 ± 4.7			pass	95.6 ± 2.1	pass	Good
PHT 10	171036	2/2020	Pharmacy	259.0 ± 8.78	246.1 – 281.8	pass	88.7 ± 4.9			pass	93.1 ± 1.1	pass	Good
Phenytoin 50 mg, tablets manufactured in USA													
				Mass (mg)	Limits of average	Pass/fail	**15 min** = 60-85%; **30 min** ≥ 75%				**92.0% - 108.0%**		
							15 min	30 min		Pass/fail	AI (%)	Pass/fail	
PHT 11	1501003	7/2020	Pharmacy	547.5 ± 8.8	520.1 – 595.8	pass	70.5 ± 4.4	89.4 ± 3.7		pass	104.3 ± 2.8	pass	Good

AI: Active Ingredient

* Acceptance criteria of L2 (USP 41)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table S4 : Quality of sodium valproate - Analysis according to in-house manufacturer criteria (Sanofi Aventis)

Sample No.	Batch No.	Exp.date	Type of outlet	Uniformity of mass	Subdivision of tablets	Disintegration			Dissolution Amount Dissolved (%)				AI content (%) of the labeled amount		Quality
Sodium valproate 500 mg, slow-release scored film-coated tablets form (V 1-8 manufactured in Spain, and V 9-10 manufactured in France)															
									1h = 10-30%; **3h** = 30-50%; **6h** = 50-70%				90.0% - 105.0%		
									1h	3h	6h	Pass/fail	AI (%)	Pass/fail	
VPA 1	5A427	05/2018	Hospital	pass	pass			NP	18.9 ± 0.2	37.1 ± 0.6	55.2 ± 0.7	pass	99.90 ± 1.4	pass	Good
VPA 2	6A04E	09/2019	Hospital	pass	pass			NP	17.2 ± 0.2	34.9 ± 0.4	52.8 ± 0.6	pass	100.42 ± 1.8	pass	Good
VPA 3	6A04E	09/2019	Hospital	pass	pass			NP	18.9 ± 0.3	36.9 ± 0.7	54.8 ± 1.0	pass	97.38 ± 1.2	pass	Good
VPA 4	6A04E	09/2019	Pharmacy	pass	pass			NP	19.5 ± 0.1	38.4 ± 0.3	56.0 ± 0.5	pass	99.53 ± 2.9	pass	Good
VPA 5	6A04E	09/2019	Pharmacy	pass	pass			NP	18.9 ± 0.2	37.3 ± 0.5	54.6 ± 1.0	pass	98.62 ± 2.4	pass	Good
VPA 6	6A04E	09/2019	Pharmacy	pass	pass			NP	17.8 ± 0.4	37.1 ± 0.6	54.6 ± 1.0	pass	99.38 ± 1.2	pass	Good
VPA 7	6A04E	09/2019	Pharmacy	pass	pass			NP	18.9 ± 0.2	35.7 ± 0.6	54.5 ± 0.6	pass	99.40 ± 2.8	pass	Good
VPA 8	6A04E	09/2019	Pharmacy	pass	pass			NP	19.0 ± 0.2	36.6 ± 0.4	36.6 ± 0.6	pass	102.35 ± 2.3	pass	Good
VPA 9	7A098	01/2020	Pharmacy	pass	pass			NP	17.8 ± 0.3	54.5 ± 0.4	54.2 ± 0.8	pass	101.42 ± 1.3	pass	Good
VPA 10	7A715	05/2020	Pharmacy	pass	pass			NP	NA	NA	NA	NA	99.8 ± 3.8	pass	Good
Sodium valproate 200 mg, gastro-resistant tablets manufactured in Spain															
						120 min = undissolved in HCl 60 min = dissolved in buffer			**2h** ≤10%; **1h** min ≥ 80%				90.0% - 105.0%		
						120 min	60 min	Pass/fail	2h in HCl	1h in buffer solution		Pass/fail	AI (%)	Pass/fail	
VPA 11	6R036	10/2019	Hospital	NP	NP	pass	pass	pass	0	NA		NA	99.08 ± 2.5	pass	Good
VPA 12	6R036	10/2019	Pharmacy	NP	NP	pass	pass	pass	0	92.3 ± 2.6		pass	99.1 ± 2.2	pass	Good
VPA 13	6R036	10/2019	Pharmacy	NP	NP	pass	pass	pass	0	84.3 ± 4.2		pass	99.1 ± 3.1	pass	Good
VPA 14	6R036	10/2019	Pharmacy	NP	NP	pass	pass	pass	0	88.5 ± 2.1		pass	99.82 ± 1,3	pass	Good
VPA 15	7R001	12/2019	Hospital	NP	NP	pass	pass	pass	0	91.0 ± 2.2		pass	98.36 ± 3.2	pass	Good
VPA 16	7R002	12/2019	Pharmacy	NP	NP	pass	pass	pass	0	82.8 ± 2.0		pass	99.6 ± 3.4	pass	Good
VPA 17	7R006	01/2020	Pharmacy	NP	NP	pass	pass	pass	0	92.1 ± 2.7		pass	99.36 ± 2.3	pass	Good
VPA 18	7R006	01/2020	Pharmacy	NP	NP	pass	pass	pass	0	90.5 ± 2.2		pass	99.4 ± 3.1	pass	Good

AI: Active Ingredient NP = non performed NA = none applicable because number of tablets was not sufficient

Licence CC BY-NC-ND 3.0

4.2. Article 2. « Disponibilité, accessibilité financière et qualité des antiépileptiques essentiels au Cambodge »

L'article est présenté ci-dessous *in extenso* dans sa forme manuscrite.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Title: Availability, affordability, and quality of essential antiepileptic drugs in Cambodia

Authors: Noudy Sengxeu[1,2], Chanraksmey Aon[3], Hanh Dufat[4], Farid Boumediene[1], Samleng Chan[3], Sina Ros[3], Kimly Chea[3], Pierre-Marie Preux[1], Voa Ratsimbazafy[1,5], Jeremy Jost[1,5]

Affiliations:

(1) INSERM, Univ. Limoges, CHU Limoges, IRD, U1094 Tropical Neuroepidemiology, Institute of Epidemiology and Tropical Neurology, GEIST, Limoges, France

(2) Faculty of pharmacy, University of health sciences, Vientiane, Lao PDR

(3) Cambodian Society of Neurology, Calmette Hospital, Phnom Penh, Cambodia

(4) Natural Products, Analysis and Synthesis, CiTCoM (Cibles Thérapeutiques et Conception de Médicaments)-UMR 8038 CNRS/Université de Paris, Faculty of Health-Pharmacie, Université de Paris, France

(5) CHU Limoges, Department of Pharmacy, F-87000 Limoges, France

Corresponding author:

SENGXEU Noudy - Institute of Epidemiology and Tropical Neurology, 2 rue du Docteur Marcland 87025 Limoges, France / Faculty of pharmacy,University of health sciences, Vientiane, Lao PDR, e-mail: no.dy1990@hotmail.com

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Abstract

Objective: Epilepsy is a major neurological disorder that requires long-term medical treatment. Once epilepsy is diagnosed, people with epilepsy face many difficulties in accessing treatment (treatment gap). Our objective was to assess the situation regarding the availability, price, affordability, and quality of antiepileptic drugs (AEDs), which are major determinants of access to treatment and a source of concern for both patients and governments.

Method: A cross-sectional study was performed in provincial/district hospitals and private pharmacies in urban and rural areas in Cambodia. Data on AEDs availability and price was obtained through drug suppliers. Affordability was estimated as the number of days wages the lowest-paid government employee must work to purchase a monthly treatment. Samples of AEDs were collected and the quality of AEDs was assessed through Medicine Quality Assessment Reporting Guidelines.

Results: Out of 138 outlets visited, only 72 outlets (52.2% [95% CI 43.5-60.7]) had at least one AED available. The availability was significantly different between provincial/district hospitals (100.0%) and private pharmacies (50.0%), p=0.029. Phenobarbital 100 mg was the most available (35.5%), followed by carbamazepine 200 mg (21.7%), phenobarbital 50 mg (11.6%), sodium valproate 500 mg (9.4%), and phenytoin 100 mg (9.4%). In provincial/district hospitals, AEDs were provided free of charge. In private pharmacies, affordability for phenobarbital 50 mg and 100 mg were the best, with 0.6 and 0.5 days, respectively, compared to phenytoin 100 mg (1.8 days), and other AEDs. No counterfeit AEDs were found in this study. Phenytoin sample presented the worst quality (33.0%) compared to carbamazepine (27.8%), and other AEDs.

Conclusion: A lack of access to affordable and effective AEDs due to low availability and poor quality of AEDs was identified. Our research highlights the need for future policy efforts to ensure the quality of AEDs and improve their availability. This can be achieved by involving the calculation of their annual needs for these drugs and increasing the national production of AEDs. This could be an important step in reducing therapeutic gaps.

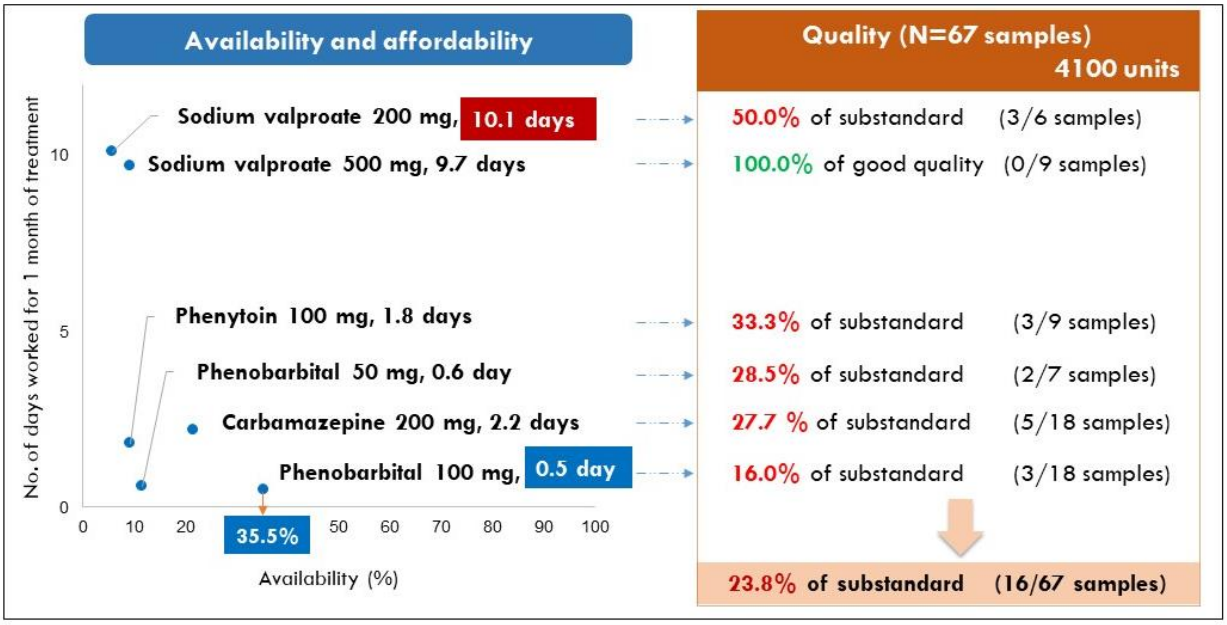
Keywords: epilepsy; treatment gap, accessibility, antiepileptic drugs, Cambodia

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Highlights of the findings

- Limited access to antiepileptic drugs was mainly due to availability and quality issues.
- Overall availability of AEDs in all supply chains was significantly (<36.0%) below the WHO recommended threshold
- A proportion of 23.9% of the sample was of poor quality and concerned all types of AEDs.
- A significant difference in substandard samples was observed across health care sectors (62.5% in public vs. 18.6% in private; p= 0.016).

Graphical abstract:



Licence CC BY-NC-ND 3.0

1. Introduction

Epilepsy is a major neurological disorder that requires long-term medical treatment [1]. It affects people of all ages, gender, race, and income levels [2]. The mortality rate of people with epilepsy (PWE) was 2 to 3 times higher than the general population, but the disease is often wrongly considered a non-fatal, non-disabling condition [3]. The majority of PWE can be efficiently treated by cost-effective, affordable antiepileptic drugs (AEDs). Unfortunately, once epilepsy is diagnosed, PWE in many low- and middle-income countries (LMICs) face difficulties in accessing treatment, with the treatment gap estimated to be around 75% [4-6]. The price of medicines, availability, and affordability, are major determinants of access to treatment and it is a matter of concern for both patients and governments. However, studies and routinely collected data on medicine availability and prices are still scarce, especially for the treatment of epilepsy [7]. A recent study in Lao PDR demonstrated the low availability of all essential AEDs [8]. Another study in Madagascar shown that the least affordable AED (sodium valproate) was the most available instead of phenobarbital. In the same study, original brands were more available than generic formulations [9]. Furthermore, poor-quality or counterfeit drugs, inappropriate storage conditions, and poor-quality control during manufacturing are another concern [7]. A high poor quality (65%) of major AEDs have been reported in Vietnam [10]. Similarly, in Lao PDR, approximatively half of the sample of phenobarbital collected in 2018, which was the most available and affordable AED, was of poor quality [8]. Besides, a study performed in sub-Saharan Africa shown the strong influence of tropical environmental factors (temperature, relative humidity, light), on the quality of carbamazepine, phenytoin, and sodium valproate tablet [11].

Cambodia, a Southeast Asian country, has a population of 14 million people. Almost two-third of the population lives in rural areas and 36% of the population lives below the poverty line [12]. In Cambodia's public sector, drug distribution is centralized. However, the public health system is still experiencing drug shortages and storage conditions of medicines at all levels of distribution need to be improved [13]. The private sector is an important provider of health services and has grown rapidly [14]. Cambodia has several local manufacturing companies. Although there have been significant achievements in the pharmaceutical sector, the production techniques of local manufacturers still do not comply with Good Manufacturing Practice [13]. The prevalence of epilepsy in Cambodia is 5.8/1000 with a treatment gap of 65.8% in 2011 [15, 16]. Epilepsy adds to the burden of mental health in Cambodia but, mental health expenditures from the Ministry of Health are not available, nor are expenditures from psychiatric hospitals. Since 2013, the Cambodian Epilepsy Association and the Cambodian Neurology Association have been established. Cambodia has about 7 neurologists and 1 neuro-rehabilitation specialist, and various healthcare providers (health center staff, general practitioners, and medical students) [17].

Eight molecules of antiepileptics drug (carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, sodium valproate, diazepam, gabapentin, lamotrigine, magnesium sulfate) are registered in the essential drug list of Cambodia (9th edition, 2018) which are provided free of charge in public healthcare facilities [18]. However, epilepsy has the highest number of treatment dropouts, more than any other neuropsychiatric disorder [16]. A study in Cambodia performed in 2012 has shown that only a third of PWE (34.3%) were treated by AEDs, and a high proportion of patients (43%) were not on any treatment [15]. No price

Licence CC BY-NC-ND 3.0

regulation system in Cambodia leaves manufacturers, wholesalers, and retailers free in setting the selling price [19]. This system may result in an important source of out-of-pocket expenditures for PWE with disparity on the territory [20]. A study performed in 2010 has shown that insufficient regulation in Cambodia provides opportunities for counterfeit and/or substandard medicines to enter the pharmaceutical market through unauthorized channels [21]. Many drug retailers (pharmacy, drug depot, ….), which are the first and one of the most regular points of contact of patients with the health care system, are often run by non-professionals [22]. In many situations, storage conditions are inappropriate such as plastic containers without any desiccators (static adsorption of moisture in a closed environment), bottles without caps, no air-conditioning in the storage room, or operating intermittently, etc [23]. Furthermore, a recent study performed in Lao PDR and Cambodia has shown a lack of knowledge about epilepsy and the appropriate use of AEDs among pharmacy-dispensing workers [22]. All of these aspects are avoidable determinants of the treatment gap. Until present, there is no published data on the availability, affordability, and quality of antiepileptic drugs in Cambodia. Our objective was to assess these determinants of accessibility to AEDs at the end of the supply chain in urban and rural areas in Cambodia.

2. Methodology

2.1. Study area

The study design was a cross-sectional qualitative study. Random sampling outlets were conducted from June to July 2018 in Cambodia. This study was carried out in 3 provinces included Phnom Penh, Kampong cham province, and Kampot province (share border with Vietnam) (Fig. 1). These provinces account for 27.6 % of the total population (Cambodia census population survey 2013 final report [24]). The total number of expected PWE in these provinces was 23540 (calculated based on the prevalence of 5.8/1000). Then, in each province, the district with the highest population density was selected as the urban district and the district that had the lowest population density was selected as the rural one.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

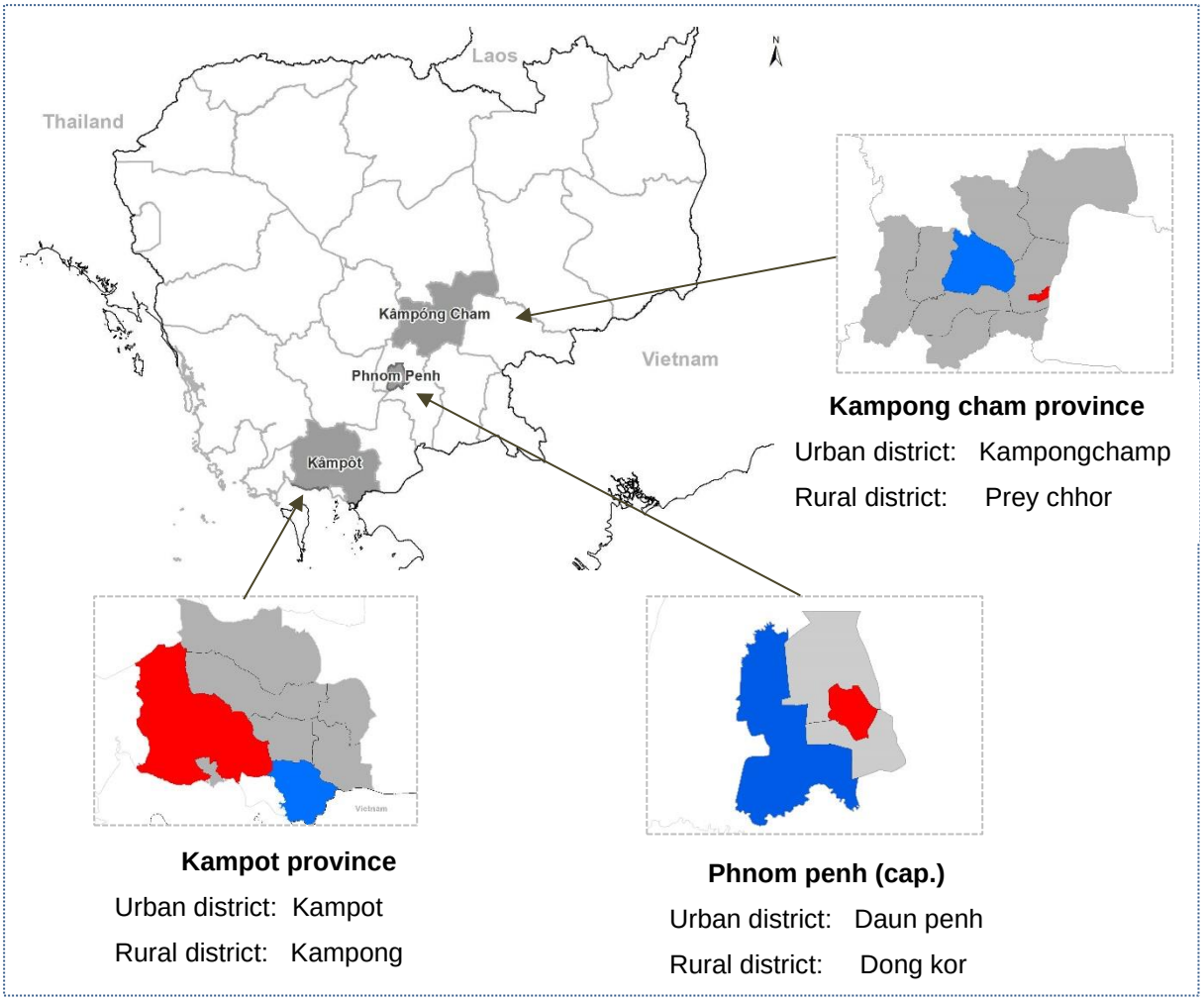


Fig 1: Study area

2.2. Medicine inclusion criteria

This study included solid oral pharmaceutical forms (tablet/capsule) of four AEDs (phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, and sodium valproate) that are listed on the 20th WHO essential medicines list.

2.3. Sample size

In Cambodia, health care facilities were delivered in two sectors: public and private. The public sector was organized around the Operational Health District (OD) and divided into provincial hospitals, district hospitals, and health centers. The private sector was composed of private hospitals, clinics, and pharmacies (level I run by pharmacists; level II run by pharmacist assistants, level III run by nurses) [23, 25]. We included provincial hospitals, district hospitals, and all types of pharmacies (I, II, III). Private hospitals and clinics were not included because we did not obtain authorization from the ministry of health. Similarly, primary health centers in Cambodia provided a minimum package of activities (MPA) consisting of preventive services and basic curative care, and they were not included in the present study [26]. After communicating with the district health office in each district, we obtained lists of

Licence CC BY-NC-ND 3.0

registered public and private health facilities within the area. At the time of data collection, there were a total of 202 outlets registered in the 6 districts selected: 6 (2.9%) outlets were of the public sector (2 provincial hospitals, 4 district hospitals), and 196 (97.0%) outlets were of the private pharmacies. Fig. 2 presents the flowchart of the sampled outlets. Data on availability and price of AEDs were collected from all provincial hospitals, and district hospitals presented in both urban and rural districts. Random sampling was performed to select 50% of private pharmacies (I, II, III) in the urban district. In the rural district, all private pharmacy was included.

For data collection, availability and affordability endpoints, and data analysis were adapted from those used in another project performed in Lao PDR and published in 2020 [8].

Data collection: AEDs availability, strength, cost, and country of manufacture were obtained from the head of the pharmacy service in the public sector. In the private sector, investigators gathered information by acting as a patient, showing a handwritten prescription of AEDs with the International Non-proprietary Name (never the brand name) and then asking questions such as: "I would like to buy these drugs - Are these drugs available? If so, what strength? How much does it cost? And what is the country of manufacture?".

Endpoints: the availability was expressed as a percentage by strength per molecule. To express the availability, the following ranges were used; very low:< 30%; low: 30–49%; fairly high: 50–80%; high: > 80% [27]. Pricing information was expressed as median price ratios (MPRs) based on the WHO/HAI methodology [28]. The MPR was calculated by median unit price, compared with International Reference Prices (IRPs). An MPR of 1.0 means that the local price is equivalent to the IRP. Treatment affordability was estimated as the number of day wages the lowest-paid government employee needed to purchase a monthly treatment. But due to the non-publication of the minimum wage of lowest-paid government worker, we used the garment factory workers wage (US$100 per month in 2014) [29] to express affordability, which is one of the lowest wage levels in the country. The Defined Daily Dose (DDD) of individual medicines [30], was used to estimate monthly treatment costs of AEDs.

Quality of AEDs: endpoints, sampling methodology, and analytical testing were adapted from those used in another project performed in sub-Saharan Africa and published in 2018 [11]. A degree of the quality scale was designed based on the type of issue(s) observed (active ingredient assay, impurities screening, pharmacotechnical features) (Fig. S1)

Data analysis and statistics: statistical analyses were performed using SPSS version 23.0. Proportion, means, standard deviations, and 95% confidence intervals (CIs) were used for the descriptive analysis. chi-square and Fisher’s exact tests were performed for comparative analysis. Multinomial logistic regression was performed to identify the association between the independent variables (storage conditions including presence or absence of air conditioning, exposure to light or wind; presence or absence of packaging; healthcare sector; study area; local or imported AED) and the dependent variable (quality of AEDs). Only variables with a p-value <0.25 after univariate analysis were entered into a multivariate logistic regression model using the backward stepwise exclusion method.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

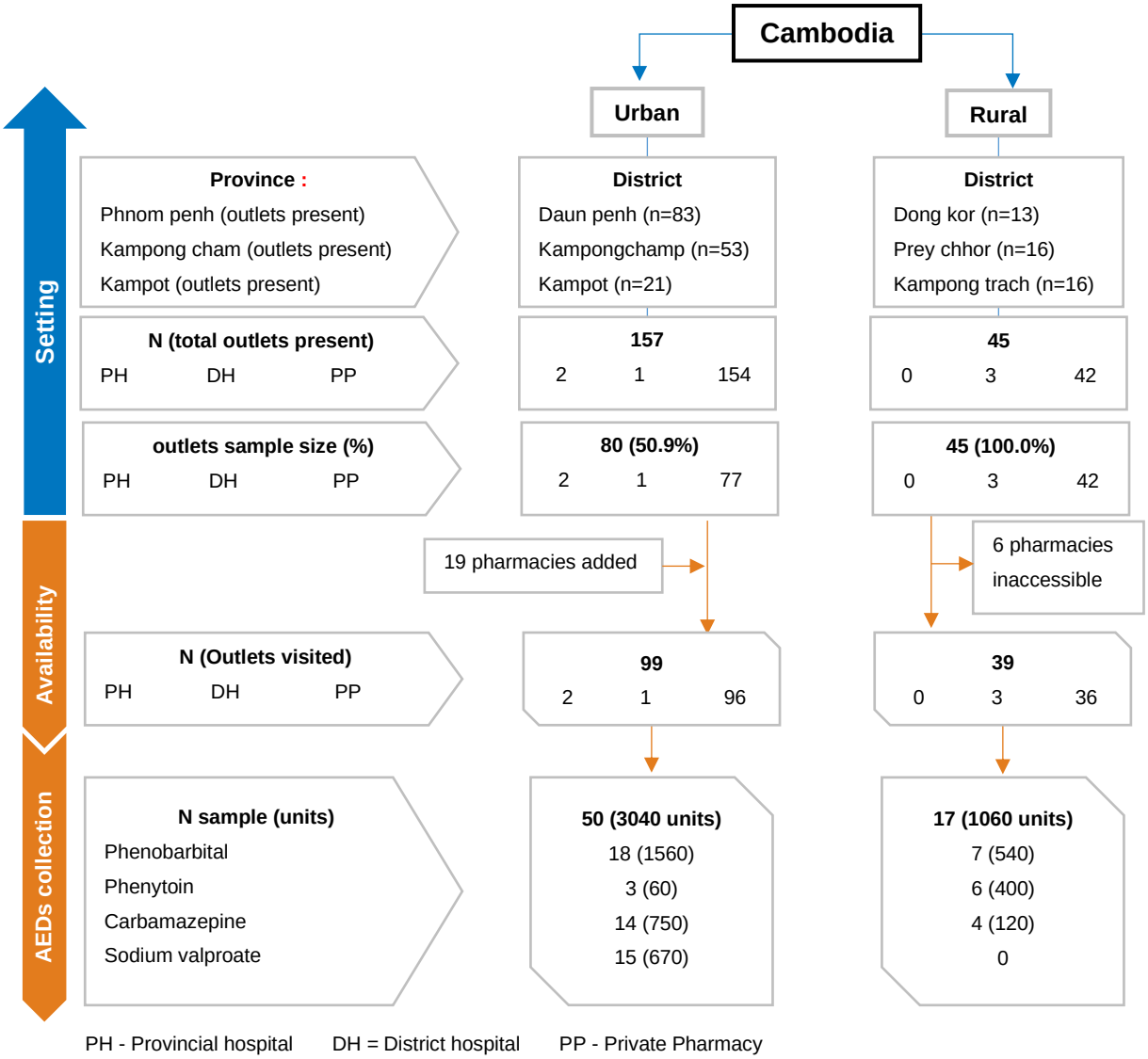


Fig. 2. Study sampling flowchart

3. Result

3.1. Sampling

Out of 125 outlets were randomized. Six were inaccessible because of a flood in Kampong champ province during the day of data collection. Nineteen private pharmacies within a kilometer radius of provincial/district hospitals were added, due to their proximity to health centers able to diagnose epilepsy. Finally, 138 outlets were included in this study corresponding to a proportion of 68.3% of the total number of outlets present in the study area (2 provincial hospitals, 3 district hospitals, and 132 private pharmacies).

3.2. Availability

The overall AEDs availability was 52.2% (72/138 outlets) [95% Confidence Interval (CI) 43.5-60.7]. Availability in the public sector was 100.0% (6/6 outlets) and 50.0% (66/132 outlets) in the private sector, p=0.029. Availability in the urban area was 57.6% (57/99 outlets) and 38.5% (15/39 outlets) in

Licence CC BY-NC-ND 3.0

rural areas, no statistical difference was observed. The availability of AEDs within healthcare facilities as detailed in Fig.

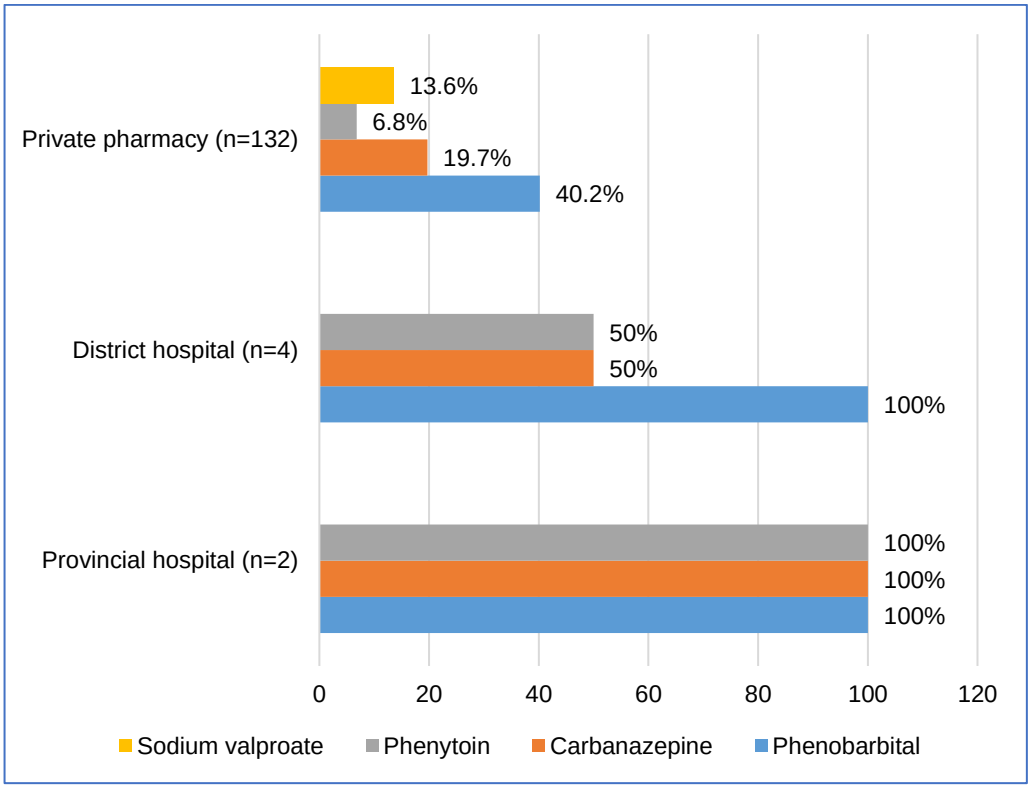


Fig. 3. Availability of each AEDs within healthcare facilities

Choice of AEDs per outlets: nature and the number of molecules available varied. Among outlets where AEDs were available in the urban area (n=57), 32.3% had only 1 type AED, 13.1% had two different AEDs, 6.1% had three different AEDs and 6.1% had all the four AEDs considered in this study. Among outlets where AEDs were available in the rural area (n=15), 30.8% had only 1 type AED, 2.6% had two different AEDs, 5.1% had three different AED and no outlets had all the four AEDs.

Availability per AEDs: in provincial/district hospitals, only phenobarbital 50 mg, phenytoin 100 mg, and carbamazepine 200 mg were available. Overall, phenobarbital 100 mg was the most available in 49 outlets (35.5%), followed by carbamazepine 200 mg in 30 outlets (21.7%), phenobarbital 50 mg in 16 outlets (11.6%), valproic acid 500 mg in 13 outlets (9.4%), and phenytoin 100 mg in 13 outlets (9.4%). Other strength of valproic acid (200 mg), and carbamazepine (400 mg) were also available in 8 (5.8%) and 1 outlet (0.7%), respectively. The availability of carbamazepine 200 mg was higher in an urban area than in rural areas (26.3% vs. 10.3%, p=0.042). In contrast, the availability of other AEDs was not significantly different between urban and rural areas. Another important finding was the absence of sodium valproate at any dose in the rural area.

Origins of AEDs available: Phenobarbital 50 and 100 mg sold in the private sector were produced locally from three Cambodian pharmaceutical manufactories. While phenobarbital 50 mg sold in the public sector were imported from India. Carbamazepine 200 mg available in the public sector were

Licence CC BY-NC-ND 3.0

imported from China. Conversely, carbamazepine 200 mg and 400 mg in the private sector were mainly imported from Malaysia (63.3%), and a little from Italy (16.6%), France (13.3%), and Indonesia (3.3%). Phenytoin 100 mg found in the public sector were imported from India, while in the private sector they were imported from Indonesia and the United Kingdom. Sodium valproate 500 mg were imported from France (500 mg and 200 g strengths) and India (only 200 mg strength).

3.3. Price and affordability of each AEDs

Affordability was estimated only in private pharmacies (95.6% from the total of outlets included) because provided free of charge in the public sector. All AEDs in private pharmacies were sold at higher prices than the IRP. The lowest MPR was observed for phenobarbital 50 mg with an MPR of 2.1 times higher. The highest MPR was observed for phenobarbital 100 mg with an MPR of 11.3 times higher. But, affordability for phenobarbital 50 mg and 100 mg were the best, with 0.6 and 0.5 days, respectively for a month of treatment, compared to phenytoin 100 mg (1.8 days), carbamazepine 200 mg (2.2 days). The worst affordability was found for sodium valproate 500 mg (9.7 days) and 200 mg (10.1 days), and carbamazepine 400 mg (10.8 days). The affordability of each AED was similar between urban and rural areas.

3.4. Quality of AEDs

A total of 67 samples of AEDs, representing 4100 units were analyzed: 37.3% of phenobarbital, 26.8% of carbamazepine, 22.3% of sodium valproate, 13.4% of phenytoin. These AED samples were collected from 39 outlets (25 outlets from urban and 14 outlets from rural areas). The information on all samples collected is detailed in Table 1.

Packaging and leaflet: a proportion of 17.9% (8/67) of samples were sold without their packaging and leaflet. A leaflet written in both French and Cambodian was found only for local production of phenobarbital 50 mg and 100 mg. For all other AEDs, the language used was that of the country of manufacture and in English.

Drug quality: no sample was identified as counterfeit. Overall, 23.9% [95% CI 14.3-35.9] were substandard (meaning that one test of the monography failed) (Table S1 to S4). Phenytoin (33.3% [95% CI 7.5-70.1]) had the highest proportion of substandard quality samples, followed by carbamazepine (27.8% [95% CI 9.7-53.5]), phenobarbital (20.0% [95% CI 6.8-40.7]), and sodium valproate (20.0% [95% CI 4.3-48.1]). These substandard samples failed mainly due to AI content. No samples were classified as poor quality (at least two tests failed). A significant difference in substandard samples was observed across health care sectors: 62.5% in public vs. 18.6% in private; $p = 0.016$, but no statistical difference was observed across study areas (urban vs. rural). Fig. 4 shows details of the quality in terms of authorized and unlicensed AEDs samples.

Samples with a marketing authorization represented 85,1% (57/67) of samples. The good-quality AEDs were from all samples imported from France (9 samples), Indonesia (5 samples), China (3 samples), and Spain (3 samples). Substandard were found in 13.0% (3/23) of samples from local

Licence CC BY-NC-ND 3.0

production, 50.0% (3/6) from Malaysia, 100.0% (8/8) from India. Among the samples without marketing authorization (14.9%), substandard were found in 66.6% (2/3) of the samples manufactured in Malaysia, in 20.0% (1/5) manufactured in Italy.

Storage condition: a proportion of 20.5% (8/39) of outlets had an air-conditioning in the storage location, but turned-on only during the opening period in 62.5% (5/8). AEDs were exposed to direct sunlight in 46.1% (18/39) and to wind in 53.8% (21/39). Three variables were found to be significantly correlated with the quality of medicine in the univariate analysis. In the final multivariate logistic regression analysis, no significant associated factors were found. These factors were: (i) samples collected in urban areas (univariate, OR 0.26, 95%CI [0.07-0.96], p=0.04; multivariate, aOR 3.18, 95%CI [0.64-15.80], p=0.1); (ii) the public sector (OR 7.23, 95%CI [1.50-35.10], p=0.01;, aOR 0.31, 95%CI [0.04-2.02], p=0.2); (iii) imported products (OR 2.79, 95%CI [0.70-11.06], p=0.1; aOR 0.38, 95%CI [0.07-1.84], p=0.2).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table 1 : Information of AED sample collected from Cambodia

	Number of samples			Brand name	Dosage form	number of tablet collection	Fabrication country	Registration (authorization sticker present on the medicine box)	Packaging
	Total	Public	Private						
Urban area									
Phenobarbital									
50 mg	**6**	1		Phenobarbital	tablet	20	India	registered	Available
			5	Phenobarbital	tablet	420	local production	registered	Available
100 mg	**12**		12	Phenobarbital	tablet	1120	local production	registered	Available
Carbamazepine									
200 mg	**13**	1		CARBAMAZEPINE	tablet	20	China	registered	Available
			7	CARZEPIN	tablet	580	Malaysia	Only 5 samples were registered	Available
			4	Tegretol 200	tablet	110	Italy	Non registration	Available
			1	BAMGETOL 200	tablet	20	Indonesia	registered	Available
400 mg	**1**	1		Tegretol	slow-release tablets	20	Italy	Non registered	Available
Phenytoin									
100 mg	**3**	1		PHENYTOIN	tablet	20	India	registered	Available
			1	Di-Hydan	tablet	20	USA	Non registered	Available
			1	KUTOIN 100	capsule	20	Indonesia	registered	Available
Valproic acid									
200 mg	**6**		3	VALPARIN	enteric coated tablet	260	India	registered	Available
			3	DEPAKINE	gastro resistant tablet	120	Spain	registered	Available
500 mg	**9**		9	DEPAKINE CHRONO	prolonged-release tablets	290	France	registered	Available
Rural area									
Phenobarbital									
50 mg	**1**	1		Phenobarbital	tablet	20	India	registered	Available
100 mg	**6**		6	Phenobarbital	tablet	520	local production	registered	Available
Carbamazepine									
200 mg	**4**	2		CARBAMAZEPINE	tablet	40	China	registered	Available
			2	CARZEPIN	tablet	80	Malaysia	Only 1 sample was registered	Available
Phenytoin									
100 mg	**6**	2		PHENYTOIN	tablet	40	India	registered	Available
			1	Di-Hydan	tablet	60	USA	Non registered	Available
			3	KUTOIN 100	capsule	300	Indonesia	registered	Available
Total	**67**	**9**	**58**			**4100**			

Licence CC BY-NC-ND 3.0

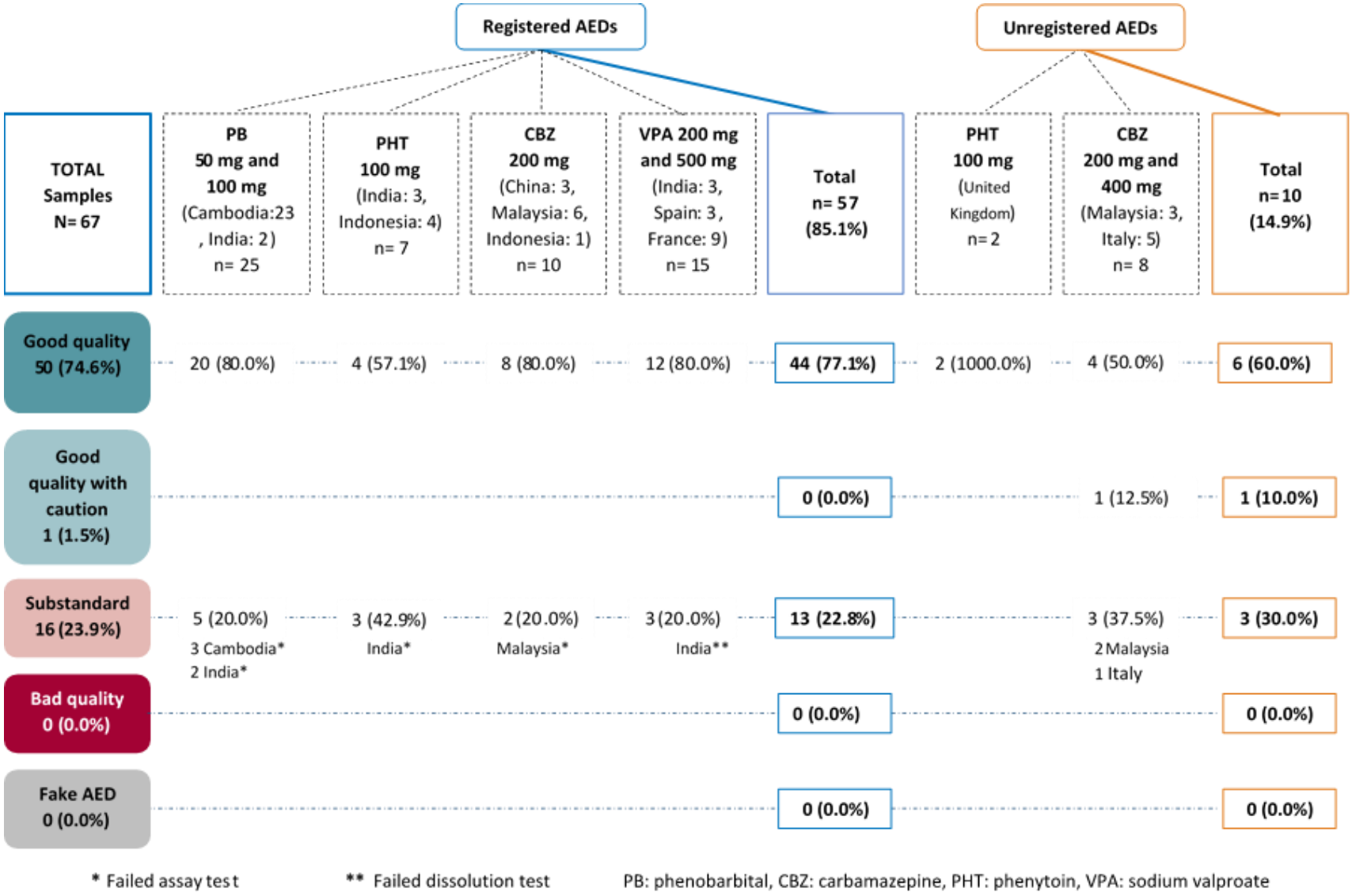


Figure 4: Quality of all AEDs samples

Licence CC BY-NC-ND 3.0

4. Discussion

Cambodia is facing an epidemiological transition with the rise of non-communicable diseases (NCDs), but the health system's capacity to address NCDs is still insufficient [31]. Several studies on prevalence, associated factors, stigma, and quality of life related to epilepsy have been conducted in Cambodia since 2011 [15, 16], but access to epilepsy treatment has not yet been assessed in this country. The present study revealed that access to treatment for PWE is an important issue mainly due to the low availability of AED (less than 36.0 %) and quality issues (20.0 – 33.3%). Poor availability of medicine is widely recognized as an important barrier towards reaching optimal treatment [32]. The consequences may be at the individual level, through failure to control epilepsy and/or adverse effects linked to irregular intake of treatment, at the level of the health system, in particular through re-hospitalization, and also at the level of society, through an impact on the employment of people for whom seizure control is not ensured [33]. Several elements contribute to the low availability of AEDs in Cambodia. First, there are a limited number of facilities offering mental health services (including epilepsy). The majority of them are concentrated in urban areas, worsening diagnosis issues [17]. Secondly, the lack of financial resources allocated to the mental health sector leads to a shortage of medications including AEDs [34]. Lastly, the distribution of AEDs is of little interest to pharmaceutical companies because the market volume, profits, and turnover of AEDs are not economically profitable [35]. The low-availability of AEDs seems to be one of the important factors concerning the high rate of PWE treated with traditional medicine in Cambodia [34].

The availability found in our study was lower than previous studies in other border countries such as Vietnam (>36.0% for carbamazepine and phenytoin) [36], and Thailand (above 80%) [37, 38]. In contrast, we found a higher availability and better affordability than a recent study in Lao PDR, conducted over the same period with the same methodology, and reported availability of less than 15.0% [8]. This difference could be partly explained by the type of facilities considered. In the present study, we included provincial/district hospitals and private pharmacies, which are the main providers of treatments in the whole supply chain of Cambodia, whereas in Lao PDR all types of facilities were considered (central/provincial/district hospitals, health center, private hospitals, clinics, and pharmacies). Three local pharmaceutical manufacturers provide local production of phenobarbital (50 and 100 mg) in Cambodia, and we found a greater proportion of imported AEDs than in Lao PDR. The importation of AEDs in Lao PDR was limited, mainly from Thailand and Vietnam, and there is only one source of phenobarbital, provided by a local manufacturer. On the other hand, 85% of the Cambodian population considers epilepsy as a treatable disease, consistent with adherence to chronic treatment [39], the situation in Laos is different [40]. In term of quality, the proportion of substandard AEDs in Cambodia (23.9%) was higher, and concerned all AEDs available, than that observed in Lao PDR (15.0%) [8], concerning only local phenobarbital. The proportion of substandard found in this study (23.9%) was higher than in the previous study in Mauritania (13.7%) [41] but lower than a study in Vietnam (65.0%) [10], and sub-Saharan Africa (32.3%) [11]. Most of the substandard found in Cambodia were from India and Malaysia. There are about 20,000 manufacturers in India that produce and supply low-cost pharmaceuticals products [42]. WHO has pointed out India as the largest producer of

Licence CC BY-NC-ND 3.0

counterfeit and substandard medicines in Asia, and 75% of the world's substandard medicines come from India [43]. In Cambodia, among the 300 importing companies (wholesaler), 60% are Indian [44]. This situation may facilitate the importation of low-quality medicines, not only for AEDs but for all medicines. Similarly, no association between storage conditions and substandard quality was observed. Insufficient quality control and/or lack of compliance during the manufacturing process may be the source of these substandard. Cross-border trade flows do not appear to interfere with official drug supply channels in Cambodia, as no AEDs were imported from border countries.

The availability of AEDs was significantly better in the public sector, where AEDs were provided free-of-charge (100.0%), than in the private sector (50.0%). The availability in both sectors was better compared to a study conducted in 40 countries in 2011 [45], with a proportion of 29.4% in the public sector and 40.3% in the private sector. Although a good availability and no charge for AEDs public sector facilities were only limited to provincial/district hospitals. The indirect costs and other factors such as distance, lack of transportation, loss of work, etc. can be barriers to regular treatment. We emphasized that more than 60.0% of AEDs available in the public sector were substandard, leading to a loss of confidence in this type of healthcare system. As the previous study had reported that only 15.0% of the Cambodian population seek their treatment at a public institution, while 78.0% went to private clinics and pharmacies, even patients had an important part of out-of-pocket [14, 46, 47]. In our study, phenobarbital (50 and 100 mg), phenytoin (100 mg), and carbamazepine (200 mg) sold in private pharmacies were affordable with less than three working days required for a monthly treatment. This affordability was better than study in Malawi [48] which require more than 5 day's work. Affordability of sodium valproate was similar to affordability reported in Malawi (>10 day's work) but higher than the of Cameron countries (7.7 day's work) and in Siri Lanka [49] (4.7 day's work).

This study has strengths and weaknesses. The main limitation is that we did not investigate the procurement price in each health care facility. The availability of AEDs at the time of data collection may not be the same throughout the year. Besides, our measure of affordability did not consider other diagnostic or consultation costs and other indirect costs such as transportation cost, loss of day work. The global expense of direct, and indirect costs for treatment for PWE may have been underestimated. The main strength of this study is its multicentric design, providing a picture of socio-economically different areas. Availability and price were assessed in real-life situations by acting as patients for data collection and quality analysis was consistent with standard international methodologies.

Increasing and assuring domestic production of AEDs is an integral part of the strategy to lower drug prices and increase availability. This is one of the long-term and sustainable strategies that will directly affect economic development. The cost of epilepsy treatment could be reduced by making epilepsy care completely local, or by distributing at least AEDs monthly at specific points in community-based facilities [50, 51].

Licence CC BY-NC-ND 3.0

5. Conclusion

People in developing countries account for about 80 % of the world's population, but only about 20 % of global drug sales. An imbalance between needs, medical potential and actual availability of medicines has led to issues and poor health outcomes [52]. In our study, we found a lack of access to affordable AEDs due to their low availability. Moreover, among available and affordable AEDs, one in five was of poor quality. For this phenomenon, our research highlights the need for future policy efforts to improve the availability of AEDs with quality assured, which is currently known as the most important strategy to reduce mortality and disability due to epilepsy. The Cambodian government must improve and guarantee patients' access to diagnosis in health services, particularly in primary health care services, and revise the evaluation of their annual needs for these medicines. In addition, the local production of AEDs should be strengthened and supported to ensure a controlled and constant supply. Concerning the importation, a rise of bidding for a public tender procedure would enhance identification of relevant and reliable suppliers. A change in policy should be done to ensure that the drug market policy is not guided predominantly by the purchase price, but also by commitments to both quality and supply. The reinforcement of analytical and control capacities of the pharmaceutical market is also to be foreseen. This is an important step in reducing the treatment gap by ensuring a constant availability of qualitative medicines.

Ethical approval

Ethics approval for this study was obtained from the National Ethics committee for Health Research, Ministry of Health of Cambodia (reference No.12/NECHR).

Funding

This research received a grant from Foundation Pierre Fabre [2018].

Conflicts of Interest:

The authors confirm that there is no potential conflict of interest on donor funding with respect to the research authorship, and/or publication of this article.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Reference

[1] Niëns LM, Cameron A, Van de Poel E, Ewen M, Brouwer WBF, Laing R. Quantifying the Impoverishing Effects of Purchasing Medicines: A Cross-Country Comparison of the Affordability of Medicines in the Developing World. PLoS Med 2010;7: e1000333.

[2] Executive Board, 136. Global burden of epilepsy and the need for coordinated action at the country level to address its health, social and public knowledge implications: draft resolution proposed by Maldives, People's Republic of China and Russian Federation. World Health Organization 2015. Available on: https://apps.who.int/iris/handle/10665/251859 (access date: October 2019).

[3] Carpio A, Bharucha N, Jallon P, Beghi E, Campostrini R, Zorzetto S, et al. Mortality of epilepsy in developing countries. Epilepsia 2005;46: 28-32.

[4] Bashaar M, Hassali F, ALrasheedy A, Thawani V. Efficacy of international approaches to medicine price regulation and control: A scoping review. J Appl Pharm Sci 2017;7: 227-241.

[5] Meyer A-C, Dua T, Ma J, Saxena S, Birbeck G. Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. Bull World Health Organ 2010;88: 260-266.

[6] Jost J, Millogo A, Preux PM. Antiepileptic Treatments in Developing Countries. Curr Pharm Des 2017;23: 5740-5748.

[7] Wertheimer AI, Chaney NM, Santella T. Counterfeit pharmaceuticals: current status and future projections. J Am Pharm Assoc 2003;43: 710-718.

[8] Sengxeu N, Dufat H, Boumediene F, Vorachit S, Chivorakoun P, Souvong V, et al. Availability, affordability, and quality of essential antiepileptic drugs in Lao PDR. Epilepsia Open 2020;00: 1– 12.

[9] Jost J, Raharivelo A, Ratsimbazafy V, Nizard M, Auditeau E, Newton CR, et al. Availability and cost of major and first-line antiepileptic drugs: a comprehensive evaluation in the capital of Madagascar. SpringerPlus 2016;5: 1726.

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

[11] Jost J, Ratsimbazafy V, Nguyen TT, Nguyen TL, Dufat H, Dugay A, et al. Quality of antiepileptic drugs in sub-Saharan Africa: A study in Gabon, Kenya, and Madagascar. Epilepsia 2018;59: 1351-1361.

[12] Sokha P. Decentralization and Poverty Reduction in Cambodia: Experiences and Challenges. Decentralization: Poverty Reduction, Empowerment and Participation, Division for Public Administration and Development Management, United Nations, New York 2005: 162-170.

[13] Department of Drugs and Food in Cambodia. Pharmaceutical Sector Strategic Plan 2013-2018. Available on: http://www.haiasiapacific.org/wp-content/uploads/2015/02/CambodiaPSSP2013-2018FinalDraftOct2012.pdf (Access date: April 2020). 2012.

[14] National Institute of Statistics Cambodia. Directorate General for Health. Cambodia demographic and health survey 2010. 2011.

[15] Bhalla D, Chea K, Hun C, Vannareth M, Huc P, Chan S, et al. Population-based study of epilepsy in Cambodia associated factors, measures of impact, stigma, quality of life, knowledge-attitude-practice, and treatment gap. PLoS One 2012;7: e46296.

[16] Preux PM, Chea K, Chamroeun H, Bhalla D, Vannareth M, Huc P, et al. First-ever, door-to-door cross-sectional representative study in Prey Veng province (Cambodia). Epilepsia 2011;52: 1382-7.

[17] Bhalla D, Samleng C, Gérard D, Oum S, Druet-Cabanac M, Preux P-M. Epilepsy in Asia: a Cambodian experience. Neuroepidemiology 2013;40: 260-263.

[18] Bhalla D. Availability and sufficiency of phenobarbital, an essential medication, in Bhutan: a survey of global and neuropsychiatric relevance. BMC Res Notes 2018;11: 549-549.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

[19] Babar ZUD, Ibrahim MIM, Singh H, Bukahri NI, Creese A. Evaluating drug prices, availability, affordability, and price components: implications for access to drugs in Malaysia. PLoS Med 2007;4: e82.

[20] Damme WV, Leemput LV, Por I, Hardeman W, Meessen B. Out-of-pocket health expenditure and debt in poor households: evidence from Cambodia. Trop Med Int Health 2004;9: 273-280.

[21] Khan MH, Okumura J, Sovannarith T, Nivanna N, Akazawa M, Kimura K. Prevalence of counterfeit anthelminthic medicines: a cross-sectional survey in Cambodia. Trop Med Int Health 2010;15: 639-644.

[22] Sengxeu N, Boumediene F, Vorachit S, Chivorakoun P, Souvong V, Manithip C, et al. Differences in knowledge about epilepsy and antiepileptic drugs among pharmacy-dispensing workers in Cambodia and in Lao PDR. Epilepsy Behav 2019: 106834.

[23] Yang D, Plianbangchang P, Visavarungroj N, Rujivipat S. Quality of Pharmaceutical Items Available from Drugstores in Phnom Penh, Cambodia. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2004; 35:741-747; 2004.

[24] National Institute of Statistics of Cambodia. Cambodia inter-censal population survey 2013-final report. Available on: https://www.stat.go.jp/info/meetings/cambodia/pdf/ci_fn02.pdf (Access date: November 2019). 2013.

[25] World Health Organization. The Kingdom of Cambodia health system review. Manila: WHO Regional Office for the Western Pacific 2015; Health systems in transition vol.5, no.2. Available on: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208213/9789290616917_eng.pdf (Access date: October 2019)

[26] Barennes H, Sengkhamyong K, Sambany EM, Koffi PN, Chivorakul P, Empis G, Clavel S, Somphavong S, Wangkou N, Rajaonarivo C, Harimanana A. Children's access to treatment for epilepsy: experience from the Lao People's Democratic Republic. Arch Dis Child 2011;96: 309-13.

[27] World Health Organization. Price, availability and affordability: an international comparison of chronic disease medicines. 2006. Available on: https://apps.who.int/iris/handle/10665/116493 (Access date: March 2020).

[28] World Health Organization/Health Action International. Measuring medicine prices, availability, affordability and price components. 2008. Available on: https://www.who.int/medicines/areas/access/OMS_Medicine_prices.pdf (Access date: March 2020).

[29] Dalis P. Links between employment and poverty in Cambodia. Available on: https://cdri.org.kh/wp-content/uploads/wp92e.pdf. Accessed date: 07/11/2019: CDRI; 2014.

[30] World Health Organization. ATC/DDD Index 2019. Available on: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (Access date: December 2019).

[31] Mannava P, Abdullah A, James C, Dodd R, Annear PL. Health systems and noncommunicable diseases in the Asia-Pacific region: a review of the published literature. ASIA-PAC J PUBLIC HE. 2015;27: NP1-NP19.

[32] Andrade LH, Alonso J, Mneimneh Z, Wells J, Al-Hamzawi A, Borges G, et al. Barriers to mental health treatment: results from the WHO World Mental Health (WMH) Surveys. Psychol Med 2014;44: 1303.

[33] Mhlanga BS, Suleman F. Price, availability and affordability of medicines. Afr. J. Prim. Health Care Fam. Med. 2014;6: 1-6.

[34] Daniel M, Elisabeth W. Special Report-Mental Health and Human Rights in Cambodia. Fordham Int. Law J. 2017;35.

[35] Ilangaratne NB, Mannakkara NN, Bell GS, Sander JW. Phenobarbital: missing in action. SciELO Public Health. 2012.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

[36] Mac TL, Le VT, Vu AN, Preux PM, Ratsimbazafy V. AEDs availability and professional practices in delivery outlets in a city center in southern Vietnam. Epilepsia 2006;47: 330-4.

[37] Tiamkao S, Pranboon S, Tiamkao S, Phunikhom K. Facilities and Services for People with Epilepsy-A Survey from the Northeast Thailand. J Med Assoc Thai 2017;100: S252-S258.

[38] Tiamkao S, Towanabut S, Dhiravibulyn K, Pranboon S, Sawanyawisuth K. Is the Thailand epilepsy service adequate to help patients? Neurol Asia 2013;18.

[39] Hun C, Hok T, Ros S, Chan S, Bhalla D. Epilepsy: some controversies, some knowledge and some experience from Cambodia. Neurol India 2014;62: 606-9.

[40] Tran DS, Odermatt P, Singphuoangphet S, Druet-Cabanac M, Preux PM, Strobel M, et al. Epilepsy in Laos: knowledge, attitudes, and practices in the community. Epilepsy Behav 2007;10: 565-70.

[41] Laroche ML, Traore H, Merle L, Gaulier JM, Viana M, Preux PM. Quality of phenobarbital solid-dosage forms in the urban community of Nouakchott (Mauritania). Epilepsia 2005;46: 1293-6.

[42] Khan AY, Ghilzai NMK. Counterfeit and substandard quality of drugs: the need for an effective and stringent regulatory control in India and other developing countries. Indian J Pharmacol 2007;39: 206.

[43] Khan AN, Khar RK. Current scenario of spurious and substandard medicines in India: a systematic review. Indian J Pharm Sci 2015;77: 2-7.

[44] Bourdier F, Man B, Res P. La circulation non contrôlée des médicaments en Asie du Sud-Est et au Cambodge. Available on: https://journals.openedition.org/espacepolitique/3220 (Access date: August 2020). L'espace politique 2014;24.

[45] Cameron A, Roubos I, Ewen M, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM, Laing RO. Differences in the availability of medicines for chronic and acute conditions in the public and private sectors of developing countries. Bull World Health Organ 2011;89: 412-421.

[46] WHO. Cambodia-WHO country cooperation strategy 2016-2020. In: Manila: WHO Regional Office for the Western Pacific; 2016.

[47] Bangkok NEi. Life Sciences & Healthcare in Cambodia. Available on: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=17&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi-gaOc-5PlAhUJTBoKHZe2DZ8QFjAQegQIChAJ&url=https%3A%2F%2Fwww.netherlandsworldwide.nl%2Fbinaries%2Fen-nederlandwereldwijd%2Fdocuments%2Fpublications%2F2018%2F10%2F04%2Fhealthcare-cambodia%2FHealthcare.pdf&usg=AOvVaw3D7dnFNFC7aiebSbryeHsL. 2018.

[48] Khuluza F, Haefele-Abah C. The availability, prices and affordability of essential medicines in Malawi: A cross-sectional study. PLoS One 2019;14: e0212125.

[49] Dabare PRL, Wanigatunge CA, Beneragama BVSH. A national survey on availability, price and affordability of selected essential medicines for non-communicable diseases in Sri Lanka. BMC Public Health 2014;14: 817.

[50] Radhakrishnan K. Challenges in the management of epilepsy in resource-poor countries. Nat Rev Neurol 2009;5: 323-330.

[51] Bhalla D, Chea K, Hun C, Chan V, Huc P, Chan S, Sebbag R, Gérard D, Dumas M, Oum S, Druet-Cabanac M, Preux P-M. Epilepsy in Cambodia–Treatment Aspects and Policy Implications: A Population-Based Representative Survey. PLoS One 2013;8: e74817.

[52] Wiedenmayer K. Access and availability of pharmaceuticals in international health. In: Managing pharmaceuticals in international health: Springer; 2004;19-31.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Les informations complémentaires de l’article 2 est présentées ci-dessous :

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table S1 : Quality of phenobarbital - Analysis according to the revised monograph "Phenobarbital tablets", US Pharmacopeial Forum 45 (5) 2019

Sample No.	Batch No.	Exp.date	Type of outlet	Uniformity of mass			Dissolution test Amount Dissolved (%)		AI content (%) of the labeled amount		Quality
				Mass (mg ±SD)	Mass Range	Pass/fail	45 min ≥ 75%		90.0% - 110.0%		
							45 min (% ±SD)	Pass/fail	AI (% ±SD)	pass/fail	
Phenobarbital 100 mg, tablets (PB 1-3 local manufacture 1, PB 4-9 local manufacture 2, PB 10-18 local manufacture 3)											
PB 1	123	11/2020	Pharmacy	180.8 ± 3.3	171.7-186.8	pass	82.0% ± 2.9	pass	93.6% ± 0.6	pass	Good
PB 2	124	2/2021	Pharmacy	182.4 ± 4.3	173.3-190.4	pass	67.4% ± 3.4	fail	95.5% ± 0.1	pass	Substandard
PB 3	125	4/2021	Pharmacy	177.8 ± 1.4	168.3-180.3	pass	79.2% ± 6.6	pass	92.8% ± 0.1	pass	Good
PB 4	020G	6/2022	Pharmacy	180.6 ± 2.9	171.5-186.0	pass	92.7% ± 4.5	pass	97.8% ± 0.2	pass	Good
PB 5	174G	2/2023	Pharmacy	179.8 ± 2.5	170.8-184.4	pass	91.8% ± 0.8	pass	91.0% ± 0.3	pass	Good
PB 6	174G	2/2023	Pharmacy	180.6 ± 2.8	171.6-185.8	pass	93.4% ± 4.1	pass	91.3% ± 0.5	pass	Good
PB 7	255G	11/2022	Pharmacy	200.1 ± 2.5	190.1-205.2	pass	78.0% ± 8.3	pass	85.8% ± 2.8	fail	Substandard
PB 8	255G	11/2022	Pharmacy	200.1 ± 1.4	190.1-203.0	pass	83.5% ± 2.0	pass	89.6% ± 0.3	fail	Substandard
PB 9	295G	5/2023	Pharmacy	180.8 ± 2.3	171.8-185.1	pass	88.6% ± 1.0	pass	90.5% ± 0.4	pass	Good
PB 10	61049	1/2019	Pharmacy	213.0 ± 3.5	202.4-220.5	pass	99.4% ± 1.7	pass	105.1% ± 0.7	pass	Good
PB 11	71465	11/2020	Pharmacy	199.9 ± 2.0	189.9-204.1	pass	96.4% ± 1.9	pass	100.9% ± 1.5	pass	Good
PB 12	81160	3/2021	Pharmacy	200.7 ± 4.3	190.7-209.4	pass	94.5% ± 4.5	pass	100.1% ± 0.4	pass	Good
PB 13	81160	3/2021	Pharmacy	198.4 ± 6.1	188.5-210.6	pass	90.6% ± 3.2	pass	99.7% ± 2.8	pass	Good
PB 14	81160	3/2021	Pharmacy	200.8 ± 3.2	190.8-207.4	pass	92.6% ± 2.8	pass	100.2% ± 1.4	pass	Good
PB 15	81160	3/2021	Pharmacy	200.9 ± 4.2	190.9-209.4	pass	94.9% ± 3.5	pass	100.4% ± 4.1	pass	Good
PB 16	81289	5/2021	Pharmacy	198.7 ± 5.6	188.8-210.0	pass	94.3% ± 6.1	pass	101.6% ± 0.2	pass	Good
PB 17	81289	5/2021	Pharmacy	199.8 ± 6.8	189.8-213.4	pass	83.5% ± 4.4	pass	99.3% ± 0.3	pass	Good
PB 18	81289	5/2021	Pharmacy	180.8 ± 4.9	190.0-209.8	pass	86.4% ± 7.3	pass	100.2% ± 5.4	pass	Good
Phenobarbital 50 mg, tablets (PB 19-20 local manufacture 1, PB 21-22 manufactured in India, PB 23-25 local manufacture 2)											
PB 19	71165	4/2020	Pharmacy	200.0 ± 1.7	99.9-107.1	pass	93.8% ± 2.5	pass	98.4% ± 2.5	pass	Good
PB 20	71165	4/2020	Pharmacy	105.2 ± 1.9	99.5-106.8	pass	92.5% ± 2.2	pass	97.8% ± 1.8	pass	Good
PB 21	06705PE	6/2019	Public hospital	104.7 ± 7.4	172.7-195.3	pass	92.3% ± 6.8	pass	85.9% ± 0.5	fail	Substandard
PB 22	06705PE	6/2020	Public hospital	181.7 ± 5.5	167.5-168.1	pass	90.1% ± 3.2	pass	89.3% ± 0.4	fail	Substandard
PB 23	017G	1/2022	Pharmacy	176.4 ± 1.7	98.3-105.2	pass	89.4% ± 3.3	pass	96.7% ± 0.4	pass	Good
PB 24	017G	1/2022	Pharmacy	103.5 ± 2.9	96.9-105.1	pass	96.7% ± 11.7	pass	95.2% ± 0.7	pass	Good
PB 25	296G	2/2023	Pharmacy	102.1 ± 1.0	87.6-93.2	pass	94.6% ± 2.1.	pass	95.9% ± 1.2	pass	Good

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table S2 : Quality of carbamazepine 200 mg - Analysis according to the monograph "Carbamazepine tablets", and "Carbamazepine Extended-release Tablets" U.S. Pharmacopoeia 2018 (USP 41)

Sample No.	Batch No.	Exp.date	Type of outlet	Uniformity of mass			Dissolution Amount Dissolved (%)					AI content (%) of the labeled amount		impurity	Quality
Carbamazepine 200 mg, tablets (CBZ 1-3 manufactured in China, CBZ 4-12 manufactured in Malaysia, CBZ 13-16 manufactured in Italy, CBZ 17 manufactured in Indonesia															
							15 min = 60-85%; **30 min** ≥ 75%					92.0% - 108.0%			
				Mass (mg ±SD)	Limits of average	Pass/ fail	15 min (% ±SD)	30 min (% ±SD)	Pass/ fail			AI (% ±SD)	Pass/ fail		
CBZ 1	1610122	10/2019	Public hospital	303.4 ± 2.7	288.2-311.7	pass	64.9% ± 4.4	98.9% ± 2.5	pass			101.1% ± 5.7	pass	ND	Good
CBZ 2	1710222	10/2020	Public hospital	307.9 ± 2.8	292.4-316.4	pass	71.9% ± 11.6	98.6% ± 8.2	pass			105.6% ± 0.6	pass	ND	Good
CBZ 3	1710222	10/2020	Public hospital	304.6 ± 3.4	289.3-315.1	pass	71.7% ± 2.6	105.9% ± 5.8	pass			96.5% ± 7.1	pass	ND	Good
CBZ 4	BH 06553	5/2020	Pharmacy	292.4 ± 2.7	277.7-300.3	pass	60.1% ± 0.7	78.2% ± 8.1	pass			111.8% ± 2.3	fail	ND	Substandard
CBZ 5	BH 11610	10/2020	Pharmacy	292.9 ± 4.8	278.2-307.2	pass	70.2% ± 2.6	101.0% ± 4.3	pass			107.1% ± 4.8	pass	ND	Good
CBZ 6	BH 11610	10/2020	Pharmacy	288.1 ± 2.9	273.7-296.5	pass	67.9% ± 7.0	85.3% ± 4.3	pass			99.1% ± 6.6	pass	ND	Good
CBZ 7	BH 11610	10/2020	Pharmacy	294.5 ± 3.3	297.7-304.4	pass	68.8% ± 2.8	94.7% ± 4.0	pass			110.6% ± 4.4	fail	ND	Substandard
CBZ 8	BH 11610	10/2020	Pharmacy	295.4 ± 3.6	280.6-306.0	pass	63.7% ± 5.7	96.1% ± 4.9	pass			103.8% ± 1.9	pass	ND	Good
CBZ 9	BH 11616	10/2020	Pharmacy	294.2 ± 2.3	279.4-301.0	pass	62.8% ± 5.3	91.4% ± 5.0	pass			105.2% ± 5.5	pass	ND	Good
CBZ 10	BH 11616	10/2020	Pharmacy	292.7 ± 2.8	278.0-301.0	pass	64.9% ± 1.8	87.5% ± 1.6	pass			110.4% ± 4.2	fail	ND	Substandard
CBZ 11	BH 06548	5/2020	Pharmacy	292.5 ± 2.6	277.8-300.3	pass	60.7% ± 5.2	81.7% ± 7.9	pass			110.9% ± 3.1	fail	ND	Substandard
CBZ 12	BH 06548	05/2020	Pharmacy	291.7 ± 2.3	277.0-298.5	pass	60.7% ± 4.8	83.7% ± 6.2	pass			103.0% ± 1.3	pass	ND	Good
CBZ 13	TK018	5/2019	Pharmacy	280.6 ± 2.5	266.5-287.7	pass	37.8% ± 3.2	62.0% ± 3.0	fail			100.8% ± 3.8	pass	ND	Substandard
CBZ 14	TF321	7/2018	Pharmacy	280.6 ± 3.5	266.5-290.6	pass	66.7% ± 6.5	84.7% ± 6.8	pass			94.2% ± 9.1	pass	ND	Good
CBZ 15	TR444	4/2020	Pharmacy	281.9 ± 2.0	267.8-287.8	pass	65.0% ± 4.7	82.0% ± 2.7	pass			99.8% ± 4.7	pass	ND	Good
CBZ 16	TK954	7/2019	Pharmacy	278.1 ± 5.1	264.2-292.3	pass	61.9% ± 6.2	85.3% ± 11.3	pass			101.8% ± 5.2	pass	ND	Good
CBZ 17	172858	10/2021	Pharmacy	613.4 ± 6.3	582.7-652.2	pass	66.2% ± 6.0	101.3% ± 5.3	pass			99.9% ± 0.8	pass	ND	Good
Carbamazepine 400 mg, film-coated, sustained-release tablet manufactured in Italy															
							3h = 10-35%; **6h = 35-65%, 12h = 65-90% 24h** ≥ 75%.					90.0% - 110.0%			
				Mass (mg ±SD)	Limits of average	Pass/ fail	3h	6h	12h	24	Pass/ fail	AI (% ±SD)	Pass/ fail		
CBZ 18	TM493	10/2019	Pharmacy	604.0 ± 10.1	573.7-665.2	pass	NA	NA	NA	NA		107.1% ± 19.5	pass	ND	Good

AI: Active Ingredient ND= Not detected NA = none applicable because number of tablets was not sufficient

Noudy SENGXEU | Thèse de doctorat | Université de Limoges | 04 décembre 2020
Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table S3 : Quality of phenytoin - Analysis according to the monograph " Extended Phenytoin Sodium Capsules", U.S. Pharmacopoeia 2018 (USP 41)

Sample No.	Batch No.	Exp. date	Outlet type	Uniformity of mass			Dissolution Amount Dissolved (%)				AI content (%) of the labeled amount		Quality
Phenytoin 100 mg, tablets (PHT 1-3 manufactured in India, PHT 4-5 manufactured in United Kingdom)													
				Mass (mg ±SD)	**Limits of average**	**Pass/ fail**					**90.0% - 110.0%** AI (% ±SD)	Pass/ fail	
PHT 1	7MJ371	9/2020	Public hospital	190.5 ± 5.1	180.9–200.3	pass				NP	88.8% ± 1.0	fail	Substandard
PHT 2	6MK50	10/2019	Public hospital	194.6 ± 3.3	184.8–201.0	pass				NP	83.9% ± 3.7	fail	Substandard
PHT 3	6MK50	10/2019	Public hospital	194.6 ± 2.0	184.8–198.5	pass				NP	80.4% ± 0.8	fail	Substandard
PHT 4	70920	7/2022	Pharmacy	176.2 ± 1.4	167.3–178.6	pass				NP	100.3% ± 2.9	pass	Good
PHT 5	70920	7/2022	Pharmacy	177.5 ± 1.1	168.6–179.5	pass				NP	105.8% ± 3.1	pass	Good
Phenytoin 100 mg, capsules manufactured in Indonesia													
				Mass (mg)	**Limits of average**	**Pass/ fail**	**30 min = 20-40%; 1h =40-80%; 2h >75%**				**90.0% - 110.0%**		
							30 min (% ±SD)	1h (% ±SD)	2h (% ±SD)	Pass/ fail	AI (% ±SD)	Pass/ fail	
PHT 6	161353	10/2020	Pharmacy	164.3 ± 6.2	156.0–174.6	pass	26.4% ± 3.2	55.1% ± 8.2	85.6% ± 12.2	pass	104.8% ± 1.6	pass	Good
PHT 7	161353	10/2020	Pharmacy	161.1 ± 6.9	153.0–172.3	pass	28.2% ± 1.3	65.3% ± 8.4	85.2% ± 6.9	pass	102.5% ± 6.0	pass	Good
PHT 8	161353	10/2020	Pharmacy	166.6 ± 6.5	158.2–177.4	pass	30.1% ± 3.3	63.1% ± 5.1	93.1% ± 5.6	pass	109.0% ± 7.0	pass	Good
PHT 9	161353	10/2020	Pharmacy	220.1 ± 10.4	209.0–243.0	pass	28.9% ± 3.5	65.1% ± 7.4	83.7% ± 5.9	pass	104.0% ± 3.4	pass	Good

AI: Active Ingredient

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table S4 : Quality of sodium valproate - Analysis according to in-house manufacturer criteria (Sanofi Aventis)

Sample No.	Batch No.	Exp.date	Type of outlet	Uniformity of mass	Subdivision of tablets	Disintegration			Dissolution Amount Dissolved (%)				AI content (%) of the labeled amount		Quality
Sodium valproate 200 mg, gastro-resistant tablets (VPA 1-3 manufactured in India, VPA 4-6 manufactured in Spain)															
						120 min = undissolved in HCl 60 min = dissolved in buffer			**2h** ≤10%; **1h** min ≥ 75%				95.0% - 105.0%		
						120 min	60 min	Pass/ fail	2h in HCl	1h in buffer solution (% ±SD)		Pass/ fail	AI (%)	Pass/fail	
VPA 1	CM66D002	12/2019	Pharmacy	NP	NP	pass	pass	pass	0	70.5% ± 0.03		fail	98.1% ± 0.7	pass	Substandard
VPA 2	CM66D002	12/2019	Pharmacy	NP	NP	pass	pass	pass	0	62.9% ± 0.04		fail	101.3% ± 0.9	pass	Substandard
VPA 3	B541C012A	6/2019	Pharmacy	NP	NP	pass	pass	pass	0	5.0% ± 0.02		fail	98.0% ± 2.6	pass	Substandard
VPA 4	L32	9/2018	Pharmacy	NP	NP	pass	pass	pass	0	88.6% ± 0.02		pass	102.7% ± 3.2	pass	Good
VPA 5	7R027	6/2020	Pharmacy	NP	NP	pass	pass	pass	0	93.2% ± 0.02		pass	100.5% ± 1.8	pass	Good
VPA 6	7R006	1/2020	Pharmacy	NP	NP	pass	pass	pass	0	86.4% ± 0.01		pass	98.8% ± 3.0	pass	Good
Sodium valproate 500 mg, slow-release scored film-coated tablets form manufactured in France															
									1h = 10-30%; **3h** = 30-50%; **6h** = 50-70%				90.0% - 105.0%		
									1h	3h	6h	Pass/ fail	AI (%)	Pass/ fail	
VPA 7	6A650	6/2019	Pharmacy	pass	pass			NP	20.1% ± 0.04	39.8% ± 1.3	60.7% ± 0.5	pass	97.8% ± 0.8	pass	Good
VPA 8	7A375	3/2020	Pharmacy	pass	pass			NP	21.0% ± 0.2	38.2% ± 0.7	57.2% ± 1.0	pass	97.3% ± 1.3	pass	Good
VPA 9	7A949	9/2020	Pharmacy	pass	pass			NP	21.3% ± 0.03	37.6% ± 1.2	54.9% ± 0.04	pass	97.4% ± 0.6	pass	Good
VPA 10	7A949	9/2020	Pharmacy	pass	pass			NP	21.2% ± 0.1	41.1% ± 1.0	58.9% ± 1.8	pass	99.9% ± 1.1	pass	Good
VPA 11	7A16D	11/2020	Pharmacy	pass	pass			NP	20.7% ± 1.0	40.9% ± 1.7	59.9% ± 0.05	pass	100.9% ± 0.1	pass	Good
VPA 12	7A16D	11/2020	Pharmacy	pass	pass			NP	20.7% ± 0.1	42.0% ± 0.1	60.3% ± 1.8	pass	99.1% ± 0.7	pass	Good
VPA 13	8A557	4/2021	Pharmacy	pass	pass			NP	20.7% ± 0.6	3.4% ± 0.7	59.0% ± 1.1	pass	100.6% ± 5.3	pass	Good
VPA 14	7A073	12/2019	Pharmacy	pass	pass			NP	21.6% ± 0.8	39.1% ± 0.8	58.1% ± 1.1	pass	102.4% ± 4.6	pass	Good
VPA 15	6A354	3/2019	Pharmacy	pass	pass			NP	17.2% ± 1.1	33.7% ± 1.0	53.7% ± 1.0	pass	101.5% ± 0.6	pass	Good

AI: Active Ingredient NP = non performed NA = none applicable because number of tablets was not sufficient

Licence CC BY-NC-ND 3.0

4.3. Article 3. « Les différences de connaissances sur l'épilepsie et les médicaments antiépileptiques entre les travailleurs des pharmacies au Cambodge et au Laos »

L'article est présenté ci-dessous *in extenso* dans sa forme originale.

L'article est disponible en libre accès à l'adresse internet suivante :https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525505019308984?via%3Dihub

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Epilepsy & Behavior 103 (2020) 106834

Contents lists available at ScienceDirect

Epilepsy & Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yebeh

Differences in knowledge about epilepsy and antiepileptic drugs among pharmacy-dispensing workers in Cambodia and in Lao PDR

Noudy Sengxeu [a,b], Farid Boumediene [a], Somchit Vorachit [c], Phetvongsinh Chivorakoun [c], Vimalay Souvong [c], Chanthanom Manithip [b], Samleng Chan [d], Sina Ros [d], Kimly Chea [e], Chanraksmey Aon [d], Pierre-Marie Preux [a], Voa Ratsimbazafy [a,f], Hanh Dufat [g], Jeremy Jost [a,f,*]

[a] INSERM, Univ. Limoges, CHU Limoges, UMR_S 1094, Tropical Neuroepidemiology, Institute of Neuroepidemiology and Tropical Neurology, Limoges, France
[b] Faculty of Pharmacy, University of Health Sciences, Vientiane, Lao People's Democratic Republic
[c] Lao Association for Patient with Epilepsy, Vientiane, Lao People's Democratic Republic
[d] Cambodian Society of Neurology, Calmette Hospital, Phnom Penh, Cambodia
[e] Faculty of Medicine, University of Health Sciences, Phnom Penh, Cambodia
[f] CHU Limoges, Department of Pharmacy, F-87000 Limoges, France
[g] Natural Products, Analysis and Synthesis, CiTCoM (Cibles Thérapeutiques et Conception de Médicaments)-UMR 8038 CNRS/Université Paris Descartes, Faculty of Pharmacy of Paris, University of Paris Descartes USPC, Paris, France

ARTICLE INFO

Article history:
Received 5 September 2019
Revised 26 November 2019
Accepted 26 November 2019
Available online 27 December 2019

Keywords:
Knowledge
Epilepsy
Antiepileptic drugs
Pharmacy-dispensing workers
Cambodia
Lao PDR

ABSTRACT

Epilepsy is the most common neurological disorder encountered in primary care in Southeast Asia. People with epilepsy require long-term therapy management. Nonadherence to antiepileptic drugs (AEDs) has been identified as a major factor in suboptimal control of epilepsy. Pharmacies offer patients a first-line point of contact with the healthcare system. Many pharmacies operate with limited or nonqualified human resources that can lead to insufficient knowledge, inappropriate supply of medicines, and insufficient counseling.

Objective: The aim of this study was to evaluate the qualification and knowledge concerning epilepsy and AEDs among pharmacy-dispensing workers who sell drugs to people with epilepsy.

Method: A cross-sectional qualitative study was conducted in public and private pharmacies, in both urban and rural areas of Cambodia and Lao People's Democratic Republic (Lao PDR). The knowledge was collected through a questionnaire.

Results: A total of 180 respondents from 123 outlets in the two countries were included in this study. A proportion of 40.8% (31) of respondents in Cambodia and 38.5% (40) in Lao PDR were pharmacists, followed by sellers who did not received any healthcare training with a proportion of 18.4% (14) in Cambodia compared to 20.2% (21) in Lao PDR. Head trauma was cited as the main cause of epilepsy by 72.4% (55) in Cambodia and 27.2% (28) in Lao PDR ($p < 0.001$). Epilepsy was considered as a contagious disease by 6.6% (5) of respondents in Cambodia compared to 18.4% (19) in Lao PDR ($p = 0.03$). Eighty-seven percent (66) of respondents in Cambodia knew at least one long-term AED versus 67.3% (70) in Lao PDR ($p = 0.003$). Phenobarbital was mentioned in more than 90.0% of cases in both countries. In overall, 15.4% (21) thought that if seizures are controlled for some months, people with epilepsy could stop taking their AEDs. Only one respondent from Lao PDR was aware of drug–drug interaction between AEDs and oral contraception.

Conclusion: An educational intervention should be implemented to improve the knowledge of epilepsy and AEDs for pharmacy-dispensing workers. This could include advice for all pharmacy-dispensing workers in order to improve AED management and follow-up of therapeutic adherence.

© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Epilepsy is the most common neurological disorder encountered in primary care settings in Southeast Asia [1]. Treatment for this condition is frequently managed by primary care physicians and nurses because of the lack of specialty care services and neurologists [1,2]. People with epilepsy (PWE) require long-term antiepileptic drug (AED) therapy. The goal of medication is to balance process between seizure control and tolerance [3]. The first-generation AEDs (sodium valproate, carbamazepine, phenytoin, and phenobarbital) are documented as the main AEDs available in Southeast Asia [4]. They have several adverse effects, drug–drug interactions (DDI) such as decreasing efficacy, or increasing

* Corresponding author at: INSERM, Univ. Limoges, CHU Limoges, UMR_S 1094, Tropical Neuroepidemiology, Institute of Neuroepidemiology and Tropical Neurology, Limoges, France.
E-mail address: jeremy.jost@unilim.fr (J. Jost).

https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106834
1525-5050/© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

adverse effects of comedications [5]. Women with epilepsy are a specific population that needs counseling and comprehensive information about issues related to contraception and the potential teratogenicity of epilepsy and AEDs [6]. These unmanaged drug-related adverse events are well-known to be one of the leading causes of treatment discontinuation by patients themselves [7]. Furthermore, studies have demonstrated that PWE do not receive enough information about epilepsy and its treatment [8,9]. Nonadherence to AEDs has been identified as a major factor in the suboptimal control of epilepsy. However, treatment failure due to DDI or avoidable adverse effects and lack of information is often underestimated.

Pharmacies, public and private, offer to patients a first-line point of contact with the healthcare system. Pharmacists and/or pharmacy-dispensing workers remain some of the most accessible healthcare professionals. They are an important way of providing medicines, counseling, knowledge, and advice on the safe and effective use of drugs [10–12]. A study has demonstrated the positive benefits for patients of pharmacist AED therapy management, including a significant improvement in adherence through therapeutic patient education. These interventions have shown a decrease in health expenses by significantly reducing avoidable hospital admissions [13]. In a study aimed at assessing perceptions of community pharmacists and their potential role, PWE have expressed their interest in having their pharmacist become more involved in their healthcare and communicate more with their doctor, especially with regard to DDI and adverse reactions [14]. Despite the important role of pharmacists, knowledge gaps in AED therapy among pharmacists were reported [15]. Likewise, pharmacists or pharmacy-dispensing workers were poorly cited as a source of medication information [7].

In Southeast Asia, Cambodia and the Lao People's Democratic Republic (Lao PDR) are resource-limited settings and have a prevalence of epilepsy of 5.8 and 7.7/1000, respectively [16–18]. In these countries, the epilepsy treatment gap (defined as the number of people with a condition or disease who need treatment for it but do not get it [19]) was estimated to be 65.8% in Cambodia and 90.0% in Lao PDR [20–22]. Epilepsy is included in the mental health programs of these two countries. The initial national program for mental health was established in 2000 in Cambodia and in 2007 in Lao PDR. This program provides community mental health outreach and training of physicians and nurses in the public sector. However, pharmacists and other health professionals who dispense AEDs to PWE were not included in the program [22–24].

Many pharmacies in these countries operate with limited or nonqualified human resources that can lead to insufficient knowledge, inappropriate supply of medicines, and insufficient counseling [25]. In general, studies on dispensing practices in pharmacies in both Cambodia and Lao PDR have reported that the provision of drug use information was inadequate. Patients had little opportunity to obtain adequate information about their treatment: a quarter of patients do not know how to take their drugs [26]. In addition, a lack of properly packaged and labeled drugs was documented. The inadequate information provided in pharmacies may be due to a lack knowledge among pharmacists or pharmacy-dispensing workers [26,27]. Furthermore, poor knowledge of epilepsy and AEDs among nurses and physicians was documented in Lao PDR [28]. To the best of our knowledge, no study has been performed concerning epilepsy knowledge among any type of healthcare professionals in Cambodia. The aim of this study was to describe and compare the qualification and knowledge concerning epilepsy and AEDs among pharmacy-dispensing workers in Cambodia and Lao PDR.

2. Methodology

2.1. Identification of health facilities in Cambodia and Lao PDR

Healthcare facilities in Cambodia and Lao PDR are organized in two sectors: public and private. In the public sector, there are four following levels of organization: central/national hospitals, provincial hospitals, district hospitals, and health centers. Health centers are often staffed by medical assistants, nurses, and/or midwifes with low- to mid-level qualifications and nonphysician staff. The private sector is composed of private hospitals, clinics, and pharmacies. In both countries, most of the private facilities are owned by public health staff having a dual practice. There is no clear definition to distinguish private 'clinics' and private 'hospitals'. The use of the name 'hospital' is preferred, probably for marketing purposes. These private facilities are mostly located in the capital city [23,24]. Private pharmacies are classified in the following three categories for both Cambodia and Lao PDR, according to the qualification of the license:

- Level I: managed by the pharmacist (5 years of university education);
- Level II: run by a pharmacist assistant (3 years of university education); and
- Level III: run by any healthcare professional, mostly nurses or midwifes.

In Lao PDR, only levels I and II are authorized to sell AEDs. Conversely, in Cambodia, all registered private pharmacies are authorized to sell all registered pharmaceutical drugs including AEDs [11,28].

2.2. Survey setting and sampling strategy

A cross-sectional descriptive study was conducted from February to July 2018 in Lao PDR and Cambodia. The estimated population of Lao PDR was 6.5 million (2015 Population Census) and 13 million for Cambodia (2008 Population Census). Three provinces in each country were selected as follows: i) capital province, ii) the second biggest province after the capital, and iii) a province that shares a border with a neighboring country. According to those criteria, six provinces were included in the study (Fig. 1). Then, in each province, the district with the highest population density was selected as the urban district, and the district that had the lowest population density was selected as the rural one.

The urban district had a wide variety of healthcare providers including all levels of public health facilities (central hospital, provincial hospital, district hospital, and health centers), private hospitals, clinics, and pharmacies. In the rural district, only the district hospital, health centers, pharmacies, and a few clinics were present.

2.2.1. Type of outlet included

In this study, we included the provincial hospitals, district hospitals, and pharmacies in the selected area. All types of pharmacy (levels I, II, III) in each district were included. In Lao PDR, level III pharmacies are not allowed to sell AEDs, but they were included as almost all the pharmacies in rural areas were level III.

2.2.2. Type of outlet not included

Central/national hospitals, private hospitals, and clinics were not included because we did not obtain authorization from the Ministry of Health. Primary health centers were not included in our study because they only dispense first aid drugs [29].

2.2.3. Outlets sampling

This study was performed as an ancillary study of a project aimed at assessing the quality of AEDs in Southeast Asia, and the number of outlets was calculated based on this objective. The sampling methodology was adapted from that one used in another project performed in sub-Saharan Africa and published in 2018 [30]. These outlets were considered first to collect AEDs samples and then to evaluated qualification and knowledge about epilepsy and AEDs among pharmacy-dispensing workers (health professionals or nonhealth professionals). A required

Licence CC BY-NC-ND 3.0

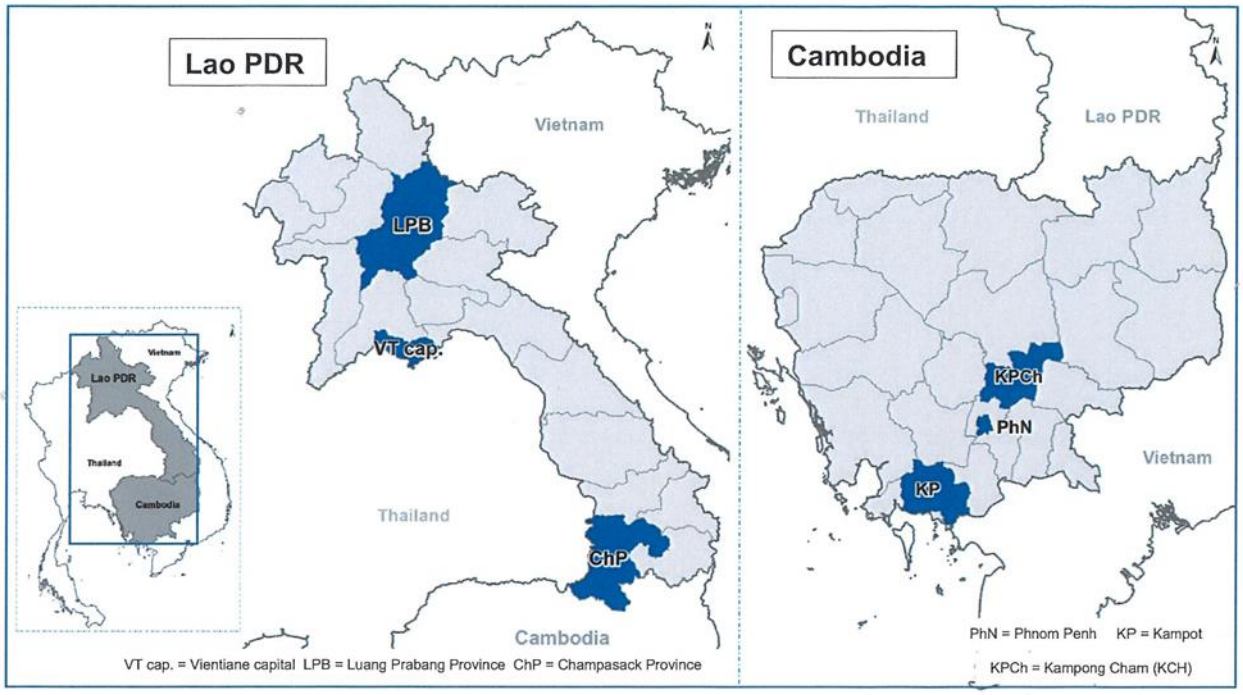


Fig. 1. Study areas in Cambodia and Lao PDR.

number of participants or pharmacy-dispensing workers was not calculated as this was a comprehensive sampling of all pharmacy-dispensing workers present at the sampled outlets during the period of the AEDs collection.

2.3. Questionnaire

The survey instrument was developed by authors in the English language and translated into the local languages by the first author, native of Lao PDR, and one medical doctor native of Cambodia. Then the questionnaire was back-translated into English for accuracy. The questionnaire was pretested in Vang Vieng district (160 km north of Vientiane, the capital). The study team interviewed 4 pharmacy-dispensing workers from the district hospital and 6 pharmacy-dispensing workers from different private pharmacies to assess understanding and ease of use before making general use of the questionnaire.

The questionnaire contained 24 items (Supplementary Table S1) and was structured into three following sections: (*i*) professional background and experience with epilepsy, (*ii*) knowledge of epilepsy (cause, symptoms, diagnosis, etc.), and (*iii*) knowledge of AEDs (DDI, adverse effects). The questionnaire contained mostly closed-ended questions (yes/no/do not know and multiple-choice questions).

In each district, the investigators first met with the district authorities to obtain lists of existing registered outlets. A simple randomization was performed with table randomization, and the outlets selected were visited by the investigators and one of the district authority's workers. All pharmacy-dispensing workers presented in the outlets selected were asked to answer the questionnaires at their workplace. After agreeing to participate and signing a consent form, they completed the paper version of the questionnaire. All pharmacy-dispensing workers at the time of the visit were asked to complete the questionnaire in separate rooms. Investigators stayed with them at all times to answer any questions they had regarding the questionnaire and to check completion when they finished. It took between 20 and 30 min to complete the questionnaire.

2.4. Data analysis

Statistical analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 23.0. The comparative analysis of qualitative variables from Cambodia versus Lao PDR was performed using the chi-2 tests and Fisher exact tests, while one-way analysis of variance (ANOVA) was performed for quantitative variables. The significant threshold for all analyses was set at 0.05. To predict the variables associated with an increase chance of having knowledge of at least one long-term AED, a logistic regression was performed separately for Cambodia and Lao PDR. Only variables with a p-value <0.25 after univariate analysis were entered into a multivariate logistic regression model using the backward stepwise exclusion method.

3. Results

3.1. Sociodemographic and experience with epilepsy among pharmacy-dispensing workers

A total of 180 respondents from 123 outlets in both countries were included in this study (42.0% from Cambodia and 58.0% from Lao PDR). The sampling flowchart of outlets and the number of outlets declining to participate were indicated in Fig. 2. Overall, more than half (65.0%) of respondents were located in urban areas and were in the private sector. A proportion of 40.8% (31) of respondents in Cambodia and 38.5% (40) in Lao PDR were pharmacists, followed by sellers who did not received any healthcare training with a proportion of 18.4% (14) in Cambodia compared to 20.2% (21) in Lao PDR. All sellers without healthcare qualifications were found in private pharmacies only in both countries. In Lao PDR, 18.2% (19) of the respondents included were from level III pharmacies. Overall, respondents had been dispensing medicines for 1 to 42 years. A proportion of 42.0% (75) of respondents who reported that they had PWE come to ask for or purchase AEDs in their facility. Details of specific experiences with epilepsy are shown in Table 1.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

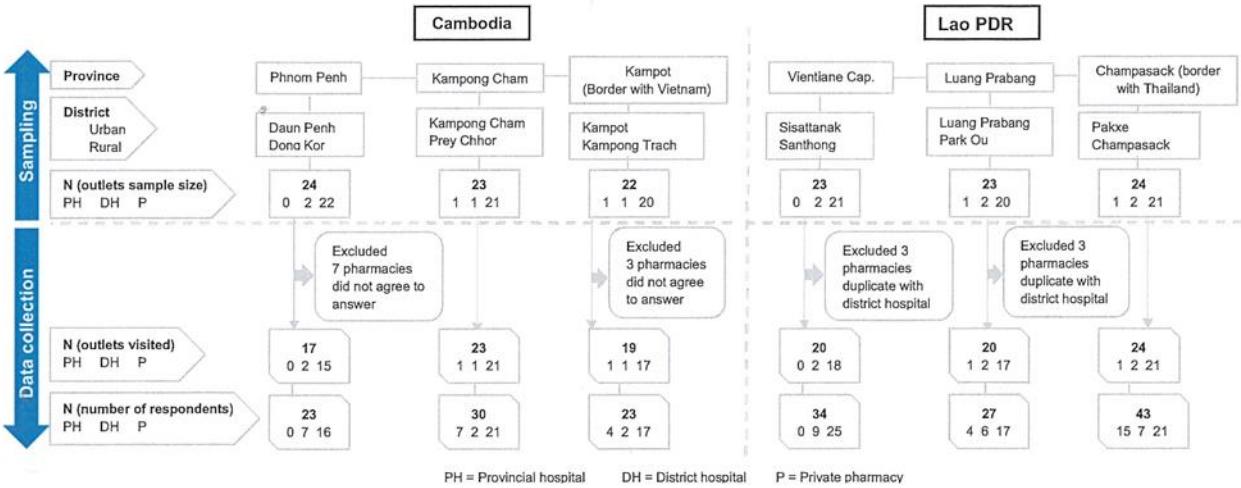


Fig. 2. Study sampling flowchart for Cambodia and Lao PDR.

3.2. Sources of information relating to epilepsy

Of all respondents, only one (0.6%) from Lao PDR was not aware of epilepsy. Overall, the significant difference between Cambodia and Lao PDR concerning the sources of information on epilepsy was education at schools and universities (64.5% vs. 47.6%, $p = 0.024$) and mass media or scientific leaflets (44.7% vs.14.6%, $p < 0.001$). Overall, however, only 1.9% (2) of respondents from Lao PDR had received continuous training on epilepsy after the university (Table 2).

3.3. Knowledge of epilepsy and diagnosis

Epilepsy was considered to be a contagious disease by 6.6% (5) of respondents in Cambodia compared to 18.4% (19) in Lao PDR ($p = 0.03$) (Table 2). Furthermore, 69.7% (53) and 17.5% (18) of respondents, respectively, said that epilepsy could be treated ($p < 0.001$). Head trauma was cited as the main cause of epilepsy by 72.4% (55) in Cambodia and 27.2% (28) in Lao PDR ($p < 0.001$); cysticercosis was mentioned by 17.1% (13) vs. 4.9% (5) ($p = 0.01$), respectively. Unknown origin was mostly cited by respondents in Lao PDR compared to Cambodia (19.4% (6) vs. 7.9% (20), $p = 0.03$). A proportion of 71.1% (54) in Cambodia said that there was only one type of epileptic seizure (tonic–clonic seizure), while 46.6% (48) said this in Lao PDR ($p = 0.001$). Overall, 41.3% (74) of respondents reported that they did not know how to diagnose epilepsy. Among respondents who knew, electroencephalogram (EEG) was mentioned in 42.1% (32) in Cambodia and 9.7% (10) in Lao PDR ($p < 0.001$).

3.4. Knowledge of antiepileptic drugs

Eighty-seven percent (66) of respondents in Cambodia were aware of at least one long-term AED, while there were 67.3% (70) in Lao PDR ($p = 0.003$). Phenobarbital was mentioned by more than 90.0% in both countries. Conversely, three other major AEDs (carbamazepine, phenytoin, sodium valproate) were

Table 1
Sociodemographics of the respondents.

	Total	Cambodia	Lao PDR	P
	N = 180	n = 76	n = 104	
Study zone				
Urban area	117 (65.0%)	45 (59.2%)	72 (69.2%)	0.206
Rural area	63 (35.0%)	31 (40.8%)	32 (30.8%)	
Health sector				
Public pharmacy	63 (35.0%)	22 (28.9%)	41 (39.4%)	0.158
Private pharmacy	117 (65.0%)	54 (71.1%)	63 (60.6%)	
Qualification				
Pharmacist	71 (39.4%)	31 (40.8%)	40 (38.5%)	0.760
Seller (without healthcare qualifications)	35 (19.4%)	14 (18.4%)	21 (20.2%)	0.850
Physician	34 (18.9%)	2 (2.6%)	32 (30.8%)	<0.001
Nurse	19 (10.6%)	18 (23.7%)	1 (1.0%)	<0.001
Other[a]	21 (11.7%)	11 (14.5%)	10 (9.6%)	0.353
Age				
Mean (±SD)	39.9 (±12.5)	39.2 (±13.2)	40.2 (±12.1)	0.391
Professional experience in dispensing drugs				
Mean	14.1 (±11.2)	12.4 (±11.6)	15.3 (±10.7)	0.081
Specific experience with epilepsy (answer yes)				
Does anyone in your family or anyone you know have epilepsy?	36 (20.0%)	21 (27.6%)	15 (14.4%)	0.038
Have you ever seen anyone having an epileptic seizure?	109 (60.6%)	42 (55.3%)	67 (64.4%)	0.221
Have you ever worked on epilepsy?	11 (6.1%)	3 (3.9%)	8 (7.7%)	0.360
Mean (std. deviation) years of following PWE	3.6 (±3.0)	4.0 (±3.5)	3.5 (±3.1)	0.822
Have you ever had patients with epilepsy come to purchase an AED at your workplace?	75 (41.7%)	28 (36.8%)	47 (45.2%)	0.287
Mean (times per month)	3.4 (±3.1)	2.9 (±2.3)	3.6 (±3.5)	0.366

[a] Medical student, pharmacy student, midwife, dentist, technician.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table 2
Knowledge of epilepsy.

	Total	Cambodia	Lao PDR	P
	N = 180	n = 76	n = 104	
Do not know epilepsy	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1.000
	Total	Cambodia	Lao PDR	
Knowing epilepsy	N = 179	n = 76	n = 103	P
Knowing epilepsy by (multiple answers)				
Education at school or university	98 (54.7%)	49 (64.5%)	49 (47.6%)	0.033
Heard from family, friend, or another person	51 (28.5%)	21 (27.6%)	30 (29.1%)	0.868
Mass media or scientific brochures	49 (27.4%)	34 (44.7%)	15 (14.6%)	<0.001
Training after university	2 (1.1%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	0.509
Epilepsy requires long-term treatment (answer yes)	148 (82.7%)	66 (86.8%)	82 (79.6%)	0.235
Can you die from epilepsy (answer yes)	118 (65.9%)	47 (61.8%)	71 (68.9%)	0.342
Epilepsy is always characterized by the same type of seizure (answer yes)	102 (57%)	54 (71.1%)	48 (46.6%)	0.001
Epilepsy is a disease that is				
Of the nervous system (answer yes)	152 (84.9%)	68 (89.5%)	84 (81.6%)	0.204
Treatable (answer yes)	71 (39.7%)	53 (69.7%)	18 (17.5%)	<0.001
Contagious (answer yes)	24 (13.4%)	5 (6.6%)	19 (18.4%)	0.026
Main causes (multiple answers)				
Genetic causes	98 (54.7%)	47 (61.8%)	51 (49.5%)	0.129
Head trauma	83 (46.4%)	55 (72.4%)	28 (27.2%)	<0.001
Do not know	32 (17.9%)	8 (10.5%)	24 (23.3%)	0.031
Unknown origin	26 (14.5%)	6 (7.9%)	20 (19.4%)	0.033
Cysticercosis	18 (10.1%)	13 (17.1%)	5 (4.9%)	0.011
Supernatural origin	5 (2.8%)	3 (3.9%)	2 (1.9%)	0.652
Examinations are used to diagnose epilepsy (multiple answers)				
Do not know	74 (41.3%)	27 (35.5%)	47 (45.6%)	0.219
Computerized tomography (CT scan)/magnetic resonance imaging (MRI)	30 (16.8%)	17 (22.4%)	13 (12.6%)	0.106
Electroencephalogram (EEG)	42 (23.5%)	32 (42.1%)	10 (9.7%)	<0.001
Clinical sign	5 (2.8%)	3 (1.9%)	2 (1.9%)	0.652

cited in Cambodia more than in Lao PDR (57.6% (38) vs. 32.9% (23), p = 0.006; 42.4% (28) vs. 18.6% (13), p = 0.003; 21.2% (14) vs. 5.7% (4), p = 0.01, respectively). More than 40.0% of respondents in both countries knew that PWE have to take AEDs depending on type of their seizure. Overall, 58.1% (79) of respondents said that PWE who started AEDs have to take them for their whole life. From our observation, 15.4% (21) thought that if seizures are controlled for some months, PWE could stop AEDs, and 20.0% (27) advised women with epilepsy to stop taking AEDs if they become pregnant. Only one respondent from Lao PDR was aware of the fact that enzyme-inducing AEDs may reduce the effectiveness of contraceptives. We found that 37.5% (51) did not know any adverse effect of AEDs (Table 3).

3.5. Variables to predict knowledge on the treatment of epilepsy

Approximately 13% (10) of respondents in Cambodia did not know any long-term AEDs compared to 32.7% (34) of respondents in Lao PDR. After a control of confounding in the final multivariate logistic regression analysis for Cambodia, no significant associated factor was found. For Lao PDR, three factors were found to be significantly associated with an increased chance of knowing at least one AED molecule. These factors were as follows: working in the public sector compared to the private sector (adjusted Odds Ratio (aOR) = 6.24, 95% confidence interval (CI) = [2.06–18.87]), seeing an epileptic seizure (aOR = 2.70, 95% CI = [1.02–7.09]), and having patients with epilepsy come to purchase AEDs at their workplace (aOR = 7.35, 95% CI = [2.49–21.69]).

4. Discussion

Kwan & Brodie reported in 2000 that nearly 60% of PWE could achieve seizure control by adhering to prescribed AEDs, but poor adherence to AEDs was reported in approximately one-third of PWE [31–33]. People with epilepsy frequently purchase their AEDs at pharmacies. In this way, pharmacy-dispensing workers play an essential role in providing information on the appropriate use of AEDs and on identifying and managing adverse effects when dispensing AEDs to PWE. These are important factors that contribute to improving adherence to the medication regimen [34]. Our results in both Cambodia and Lao PDR demonstrated that pharmacists, who are educated and supposed to be well-trained about medications, accounted for less than a half of pharmacy-dispensing workers. One in five pharmacy-dispensing workers were sellers without any medical or pharmaceutical training. In Cambodia, the number of unqualified pharmacy-dispensing workers found in our study was less than in a previous study published in 2004 (89.6%); this reduction may be due to restrictions in pharmacy regulations in Cambodia [11]. In Lao PDR, however, our results were consistent with a previous study performed in 2001, reporting a proportion of 24.5% of nonhealthcare qualified pharmacy-dispensing workers [35]. In addition, inadequate qualification among pharmacy-dispensing workers combines with the shortage of medical books that has been reported over the past 20 years in Lao PDR [28]. This point could lead to inadequate information on medical education and incorrect practices among pharmacy-dispensing workers not only for PWE, but for all patients.

In this study, we pointed out many gaps in the pharmacy-dispensing worker's knowledge of epilepsy (mainly related to AEDs). This finding was in accordance with a study showing insufficient knowledge about epilepsy among different types of healthcare professionals such as physical educators, nutritionists, and physiotherapists [36]. This knowledge gap can lead to inadequate counseling for PWE, which is consistent with findings in other studies that reported suboptimal performances at pharmacies, including a lack of drug information and counseling for PWE in Cambodia [11]. For Lao PDR, no specific study was performed on counseling by pharmacy-dispensing workers for PWE, but when we compare recent studies on the quality of antenatal care services [37] and knowledge of sexually transmitted infections [38] among healthcare providers which reported limited knowledge, poor services,

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table 3
Knowledge of antiepileptic drugs.

	Total	Cambodia	Lao PDR	P
	N = 180	n = 76	n = 104	
Do not know any long-term AEDs	44 (24.4%)	10 (13.2%)	34 (32.7%)	0.003
	Total	Cambodia	Lao PDR	
Know at least one long-term AED	N = 136	n = 66	n = 70	P
Which molecules? (multiple answers)				
Phenobarbital	126 (92.6%)	60 (90.9%)	66 (94.3%)	0.523
Carbamazepine	61 (44.9%)	38 (57.6%)	23 (32.9%)	0.006
Phenytoin	41 (30.1%)	28 (42.4%)	13 (18.6%)	0.003
Valproic acid	18 (13.2%)	14 (21.2%)	4 (5.7%)	0.010
Antiepileptic drugs can be given regardless of the type of epilepsy				
Yes	30 (22.1%)	13 (19.7%)	17 (24.3%)	0.585
No	68 (50%)	36 (54.5%)	32 (45.7%)	
Do not know	38 (27.9%)	17 (25.8%)	21 (30.0%)	
Patients with epilepsy have to take drugs for life				
Yes	79 (58.1%)	39 (59.1%)	40 (57.1%)	0.902
No	29 (21.3%)	13 (19.7%)	16 (22.9%)	
Do not know	28 (20.6%)	14 (21.2%)	14 (20.0%)	
How to take long-term AEDs				
Should take AEDs every day	122 (89.7%)	62 (93.9%)	60 (85.7%)	0.214
Should take AEDs during seizures	8 (5.9%)	3 (4.5%)	5 (7.1%)	
Do not know	6 (4.4%)	1 (1.5%)	5 (7.1%)	
If seizures are controlled for a few months, can people with epilepsy stop taking their antiepileptic drugs?				
Yes	21 (15.4%)	8 (12.1%)	13 (18.6%)	0.060
No	78 (57.4%)	34 (51.5%)	44 (62.9%)	
Do not know	37 (27.2%)	24 (36.4%)	13 (18.6%)	
Should women with epilepsy stop taking their medicine if they become pregnant?				
Yes	27 (19.9%)	15 (22.7%)	12 (17.1%)	0.685
No	49 (36.0%)	24 (36.4%)	25 (35.7%)	
Do not know	60 (44.1%)	27 (40.9%)	33 (47.1%)	
Do interactions exist between antiepileptic drugs and oral contraception?				
Yes	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0.025
No	47 (34.6%)	30 (45.5%)	17 (24.3%)	
Do not know	88 (64.7%)	36 (54.5%)	52 (74.3%)	
Side effects of antiepileptic drugs				
Phenobarbital	77 (56.6%)	36 (54.5%)	41 (58.6%)	0.730
Phenytoin	43 (31.6%)	26 (39.4%)	17 (24.3%)	0.067
Carbamazepine	42 (30.9%)	22 (33.3%)	20 (28.6%)	0.581
Do not know of any side effects of AEDs	51 (37.5%)	26 (39.4%)	25 (35.7%)	0.724

and insufficient counseling, these are consistent with our findings. This insufficient knowledge of epilepsy in both Cambodia and Lao PDR is probably a consequence of a lack of training on epilepsy and AEDs—only half of them received epilepsy training at school or university, and a minority received postgraduate training on epilepsy. Misunderstanding of epilepsy (there is only one type of seizure; epilepsy is a communicable disease and is untreatable) in both Cambodia and Lao PDR was higher than two previous studies among Cameroonian medical students and healthcare professionals in Saudi Arabia [39,40] but lower than for student nurses in Cameroon [41].

We observed in our study that pharmacy-dispensing workers in Cambodia have a better knowledge of epilepsy than those in Lao PDR, perhaps because of the differences in curricula and the time allocated to the study of epilepsy. Another explanation could be the fact that one-quarter of respondents from Lao PDR worked at level III pharmacies that were not supposed to sell AEDs. Nevertheless, this was a pragmatic study assessing the situation in real conditions. Knowledge of epilepsy and AEDs among pharmacy-dispensing workers in Lao PDR was low, but the improvement of knowledge was highlighted when compared to the previous study performed in 2003 among physicians and nurses [28]. The ability to mention at least one long-term AED and knowing that discontinuing AEDs could be dangerous were improved. This was probably due to the annual training program and information about this disease that has become easily accessible by internet or mass media [29,42,43]. Conversely, no previous studies on knowledge of epilepsy and AEDs among healthcare workers had been performed in Cambodia.

Inadequate knowledge of AEDs was observed in both Cambodia and Lao PDR. Among pharmacy-dispensing workers who knew about the treatment of epilepsy in our study, phenobarbital was the most cited in both countries, similar to a study in Zambia [44], probably because of the availability of this molecule in developing countries [45,46]. Furthermore, only 36% were aware of the need to adhere to AED regimens during pregnancy. This result is lower than studies conducted in Palestine with 58.1% [47] and Israel with 93% [48]. The reduction of the effectiveness of contraceptives due to the enzyme-inducing features of most of the major AEDs was unknown in almost all pharmacy-dispensing workers in our study, whereas in other studies, more than 70% of pharmacists and healthcare professionals were aware of this DDI [47,49,50]. In Cambodia and Lao PDR, about three out of five pharmacy-dispensing workers know limited number of adverse effects associated with AEDs. This constituted a discrepancy when compared to previous studies in Palestine [47] and Israel [48]. This discrepancy may be due to the fact that all of the respondents in these previous studies were pharmacists and had better knowledge of large number of various negative effects of AEDs.

5. Strengths and limitations

The major limitation of our study was that we could not investigate the central hospital in Cambodia. To be able to compare Cambodia with Lao PDR, the central hospital in these two countries was not considered in the analysis. We recognize that the overrepresentation of private pharmacies in the sample may have generated a selection bias with

Licence CC BY-NC-ND 3.0

regard to the situation of all drug-dispensing outlets in these countries. This was the first study to assess these aspects in these countries, and private pharmacies remain the main type of outlets in the supply chain. The main strength of this first study is that we assessed knowledge among pharmacists and all pharmacy-dispensing workers in real-life situations in Cambodia and Lao PDR. Respondents were not allowed to consult or look for answers in any resources when answering the survey questions.

6. Conclusion

An educational intervention should be implemented to improve the knowledge of epilepsy and AEDs among pharmacy-dispensing workers. This could include the ability to provide advice for all pharmacy-dispensing workers in order to improve AED management (reducing DDI and managing adverse effects) and follow-up for therapeutic adherence, which could be divided into three following dimensions: acceptance, compliance with the recommendation, and persistence of this compliance. Because of the fact that pharmacy-dispensing workers have regular contacts and are easily accessible for PWE, the compliance and acceptance dimensions could be supported and enhanced, especially since all advice delivered by pharmacy-dispensing workers is free to PWE when AEDs are dispensed. We suggest that communication and collaboration between healthcare professionals such as pharmacy-dispensing workers and physicians could provide a beneficial improvement to care management for PWE. This collaboration could improve care in a variety of ways, including medication management, patient counseling, and therapeutic education [51]. As result of this study, professional educational programs (initial formation and continuing education) and patients' information should be developed. In addition, the professional activities should comply with the pharmacy regulation, in particular which regard to authorized personnel.

Supplementary data to this article can be found online at https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106834.

Ethical approval

Ethical approval for this study was obtained from the National Ethics Committee for Health Research, Ministry of Health of Cambodia (reference no.: 12/NECHR), and Lao PDR (reference no.: 077/NECHR). Written informed consent was systematically obtained from all participants prior to the interview, and all answers were kept confidential.

Funding

This work was supported by the Foundation Pierre Fabre [2018]. The funder was not involved in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or writing the manuscript.

Declaration of competing interest

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

References

[1] World Health Organization. Atlas: country resources for neurological disorders. www.who.int/mental_health/neurology/epidemiology/en; 2004. Accessed date: 21 November 2018.
[2] Trinka E, Kwan P, Lee B, Dash A. Epilepsy in Asia: disease burden, management barriers, and challenges. Epilepsia 2018;60(Suppl. 1):7–21.
[3] Cascino GD. Epilepsy: contemporary perspectives on evaluation and treatment. Mayo Clin proc. Elsevier; 1994. p. 1199–211.
[4] Mac TL, Tran DS, Quet F, Odermatt P, Preux PM, Tan CT. Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. Lancet Neurol 2007;6:533–43.
[5] Diaz RA, Sancho J, Serratosa J. Antiepileptic drug interactions. Neurologist 2008;14:S55–65.
[6] May TW, Pfafflin M, Coban I, Schmitz B. Fears, knowledge, and need of counseling for women with epilepsy. Results of an outpatient study. Nervenarzt 2009;80:174–83.
[7] Liu L, Yiu C-H, Yen D-J, Chou M-H, Lin M-F. Medication education for patients with epilepsy in Taiwan. Seizure 2003;12:473–7.
[8] Couldridge L, Kendall S, March A. A systematic overviewa decade of research'. The information and counselling needs of people with epilepsy. Seizure 2001;10:605–14.
[9] Jain P, Patterson V, Morrow J. What people with epilepsy want from a hospital clinic. Seizure 1993;2:75–8.
[10] McAuley JW, Mott DA, Schommer JC, Moore JL, Reeves AL. Assessing the needs of pharmacists and physicians in caring for patients with epilepsy. J Am Pharm Assoc (Wash) 1999;39:499–504.
[11] Yang D, Plianbangchang P, Visavarungroj N, Rujivipat S. Quality of pharmaceutical items available from drugstores in Phnom Penh, Cambodia. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2004;35:741–7.
[12] Bunting BA, Cranor CW. The Asheville project: long-term clinical, humanistic, and economic outcomes of a community-based medication therapy management program for asthma. J Am Pharm Assoc (2003) 2006;46:133–47.
[13] Koshy S. Role of pharmacists in the management of patients with epilepsy. Int J Pharm Pract 2012;20:65–8.
[14] McAuley JW, Miller MA, Klatte E, Shneker BF. Patients with epilepsy's perception on community pharmacist's current and potential role in their care. Epilepsy Behav 2009;14:141–5.
[15] Shawahna R, Atrash A, Jebril A, Khalaf A, Shaheen E, Tahboosh H. Pharmacists' knowledge of issues in pharmacotherapy of epilepsy using antiepileptic drugs: a cross-sectional study in Palestinian pharmacy practice. Epilepsy Behav 2017;67:39–44.
[16] Chongsuvivatwong V, Phua KH, Yap MT, Pocock NS, Hashim JH, Chhem R, et al. Health and health-care systems in southeast Asia: diversity and transitions. Lancet 2011;377:429–37.
[17] Preux PM, Chea K, Chamroeun H, Bhalla D, Vannareth M, Huc P, et al. First-ever, door-to-door cross-sectional representative study in Prey Veng province (Cambodia). Epilepsia 2011;52:1382–7.
[18] Tran DS, Odermatt P, Le TO, Huc P, Druet-Cabanac M, Barennes H, et al. Prevalence of epilepsy in a rural district of central Lao PDR. Neuroepidemiology 2006;26:199–206.
[19] Kale R. The treatment gap. Epilepsia 2002;43:31–3.
[20] Meinardi H, Scott R, Reis R, On Behalf Of The Ilae Commission on the Developing World JS. The treatment gap in epilepsy: the current situation and ways forward. Epilepsia 2001;42:136–49.
[21] Chisholm D, WHO-CHOICE. Cost-effectiveness of first-line antiepileptic drug treatments in the developing world: a population-level analysis. Epilepsia 2005;46:751–9.
[22] Barennes H, Tran D-S, Latthaphasavang V, Preux PM, Odermatt P. Epilepsy in Lao PDR: from research to treatment intervention. Neurol Asia 2008;13:27–31.
[23] Pacific WHOROftW. The Kingdom of Cambodia health system review. Manila: WHO Regional Office for the Western Pacific. Health Syst Transit 2015;5(2).
[24] Pacific WHOROftW. The Lao People's Democratic Republic health system review. Manila: WHO Regional Office for the Western Pacific. Health Syst Transit 2014;4(1).
[25] Smith F. The quality of private pharmacy services in low and middle-income countries: a systematic review. Pharm World Sci 2009;31:351–61.
[26] Keohavong B, Syhakhang L, Sengaloundeth S, Nishimura A, Ito K. Rational use of drugs: prescribing and dispensing practices at public health facilities in Lao PDR. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2006;15:344–7.
[27] Chareonkul C, Khun VL, Boonshuyar C. Rational drug use in Cambodia: study of three pilot health centers in Kampong Thom Province. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2002;33:418–24.
[28] Harimanana A, Chivorakul P, Souvong V, Preux PM, Barennes H. Is insufficient knowledge of epilepsy the reason for low levels of healthcare in the Lao PDR? BMC Health Serv Res 2013;13:41.
[29] Barennes H, Sengkhamyong K, Sambany EM, Koffi PN, Chivorakul P, Empis G, et al. Children's access to treatment for epilepsy: experience from the Lao People's Democratic Republic. Arch Dis Child 2011;96:309–13.
[30] Jost J, Ratsimbazafy V, Nguyen TT, Nguyen TL, Dufat H, Dugay A, et al. Quality of antiepileptic drugs in sub-Saharan Africa: a study in Gabon, Kenya, and Madagascar. Epilepsia 2018;59:1351–61.
[31] May TW, Berkenfeld R, Dennig D, Scheid B, Hausfeld H, Walther S, et al. Patients' perspectives on management and barriers of regular antiepileptic drug intake. Epilepsy Behav 2018;79:162–8.
[32] Lin CY, Chen H, Pakpour AH. Correlation between adherence to antiepileptic drugs and quality of life in patients with epilepsy: a longitudinal study. Epilepsy Behav 2016;63:103–8.
[33] Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med 2000;342:314–9.
[34] Chen C, Lee DS, Hie SL. The impact of pharmacist's counseling on pediatric patients' caregiver's knowledge on epilepsy and its treatment in a tertiary hospital. Int J Clin Pharmacol 2013;35:829–34.
[35] Stenson B, Syhakhang L, Eriksson B, Tomson G. Real world pharmacy: assessing the quality of private pharmacy practice in the Lao People's Democratic Republic. Soc Sci Med 2001;52:393–404.
[36] Vancini RL, Benedito-Silva AA, Sousa BS, Gomes da Silva S, Souza-Vancini MI, Vancini-Campanharo CR, et al. Knowledge about epilepsy among health professionals: a cross-sectional survey in São Paulo, Brazil. BMJ Open 2012;2:e000919.
[37] Phommachanh S, Essink DR, Wright EP, Broerse JEW, Mayxay M. Do health care providers give sufficient information and good counseling during ante-natal care in Lao PDR?: an observational study. BMC Health Serv Res 2019;19:449.
[38] Phrasisombath K, Thomsen S, Hagberg J, Sychareun V, Faxelid E. Knowledge about sexually transmitted infections (STIs) and attitudes toward female sex workers with STI symptoms among health care providers in Laos. Asia Pac J Public Health 2012;24:940–52.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

[39] Alaqeel A, Alebdi F, Sabbagh AJ. Epilepsy: what do health-care professionals in Riyadh know? Epilepsy Behav 2013;29:234–7.
[40] Njamnshi AK, Angwafor SA, Baumann F, Angwafo 3rd FF, Jallon P, Muna WF. Knowledge, attitudes, and practice of Cameroonian medical students and graduating physicians with respect to epilepsy. Epilepsia 2009;50:1296–9.
[41] Njamnshi AK, Tabah EN, Bissek AC, Yepnjio FN, Angwafor SA, Dema F, et al. Knowledge, attitudes and practices with respect to epilepsy among student nurses and laboratory assistants in the South West Region of Cameroon. Epilepsy Behav 2010;17:381–8.
[42] Tran DS, Zen J, Strobel M, Odermatt P, Preux PM, Huc P, et al. The challenge of epilepsy control in deprived settings: low compliance and high fatality rates during a community-based phenobarbital program in rural Laos. Epilepsia 2008;49:539–40.
[43] Chivorakoun P, Harimanana A, Clavel S, Jousseaume S, Barennes H. Epilepsy in Lao popular Democratic Republic: difficult procurement of a first-line antiepileptic contributes to widening the treatment gap. Rev Neurol (Paris) 2012;168:221–9.
[44] Chomba EN, Haworth A, Atadzhanov M, Mbewe E, Birbeck GL. Zambian health care workers' knowledge, attitudes, beliefs, and practices regarding epilepsy. Epilepsy Behav 2007;10:111–9.
[45] Cameron A, Bansal A, Dua T, Hill SR, Moshe SL, Mantel-Teeuwisse AK, et al. Mapping the availability, price, and affordability of antiepileptic drugs in 46 countries. Epilepsia 2012;53:962–9.
[46] Odermatt P, Ly S, Simmala C, Angerth T, Phongsamouth V, Mac TL, et al. Availability and costs of antiepileptic drugs and quality of phenobarbital in Vientiane municipality, Lao PDR. Neuroepidemiology 2007;28:169–74.
[47] Shawahna R, Atrash A, Jebril A, Khalaf A, Shaheen E, Tahboosh H. Evaluation of pharmacists' knowledge of women's issues in epilepsy: a cross-sectional study in Palestinian pharmacy practice. Seizure 2017;46:1–6.
[48] Roth Y, Neufeld MY, Blatt I, Guy-Alfandary S, Rasaby S, Ekstein D, et al. An evaluation of pharmacist knowledge on treatment with antiepileptic drugs. Seizure 2016;34:60–5.
[49] McAuley JW, Casey J, Long L. An evaluation of pharmacists' knowledge of women's issues in epilepsy. Epilepsy Behav 2009;14:243–6.
[50] Long L, Montouris G. Knowledge of women's issues and epilepsy (KOWIE-II): a survey of health care professionals. Epilepsy Behav 2005;6:90–3.
[51] Kelly DV, Bishop L, Young S, Hawboldt J, Phillips L, Keough TM. Pharmacist and physician views on collaborative practice: findings from the community pharmaceutical care project. CPJ/RPC 2013;146:218–26.

Les informations complémentaires à l'article 3 sont présentées ci-dessous :

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table S1: Questionnaire

	A) Professional background	Answer
1.	Age	……. years
2.	Years of work experience in a pharmacy, clinic or hospital?	……. years
3.	You are (only one answer):	o Medical doctor o Pharmacist o Nurse o Other...
4.	Have you ever worked on Epilepsy	o Yes o No
	if Yes, have many years of work experience on Epilepsy	……. years
5.	Have you ever had patients with Epilepsy come to purchase an antiepileptic drug at your workplace	o Yes o No
	if Yes, can you estimate how many patients or times per month or per year?	…….
	B) Knowledge of Epilepsy	
6.	Have you ever heard of or do you know the disease called "Epilepsy"?	o Yes o No
	if Yes, where do you get information about this disease? (one or more answers):	o Education at school or university o Family, friends or another person o Mass-media (TV/radio) or scientific brochures o Direct contact with PWE o Other
7.	Does anyone in your family or anyone you know have epilepsy?	o Yes o No
8.	Have you ever seen anyone having an epileptic seizure?	o Yes o No
9.	In your opinion, epilepsy is a disease that is:	
	a. Of the nervous system	o Yes o No o Do not know
	b. Treatable	o Yes o No o Do not know
	c. Contagious	o Yes o No o Do not know
10.	In your opinion, does epilepsy require long-term treatment?	o Yes o No o Do not know
11.	Do you think people can die from epilepsy?	o Yes o No o Do not know
	if Yes, please explain.	……
12.	In your opinion, which is (are) the main cause(s) (one or more answers)	o Head trauma o Cysticercosis o Genetic cause o Unknown origin o Supernatural origin o Do not know o Other
13.	In your opinion, do all people with epilepsy have the same type of seizure?	o Yes o No o Do not know
	if Yes, can you describe the symptoms?	……

Licence CC BY-NC-ND 3.0

14. In your opinion, what examination are used to diagnose epilepsy? (one or more answers)	o Electroencephalogram (EEG) o X-ray o Computerized tomography (CT scan) /magnetic resonance imaging (MRI) o Blood tests o Other o Do not know
C) Knowledge of long-term antiepileptic drugs	
15. Do you know of any long-term antiepileptic drugs?	o Yes o No o Do not know
if Yes, which of these are long-term antiepileptic drugs?	o Indinavir o Phenobarbital o Carbamazepine o Theophylline o Imipramine o Phenytoin o Valproic acid
16. In your opinion, can antiepileptic drugs be given regardless of the type of epilepsy?	o Yes o No o Do not know
17. In your opinion, do all those who start taking drugs for their epilepsy have to take them for life?	o Yes o No o Do not know
18. In your opinion, should women with epilepsy stop taking their medicine if they become pregnant?	o Yes o No o Do not know
19. In your opinion, do interactions exist between antiepileptic drugs and oral contraception?	o Yes o No o Do not know
if Yes, what kind?	……
20. In your opinion, long-term antiepileptic drugs	o Should be taken every day o Should be taken only during seizures o Do not know
21. Do you know the side effects of phenobarbital?	o Yes o No
if Yes, could you tell us what side effects might occur?	……
22. Do you know the side effects of phenytoin?	o Yes o No
if Yes, could you tell us what side effects might occur?	……
23. Do you know the side effects of carbamazepine?	o Yes o No
if Yes, could you tell us what side effects might occur?	……
24. Do you know the side effects of valproic acid	o Yes o No
if Yes, could you tell us what side effects might occur?	……

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Discussion

5.1. Synthèse des principaux résultats

L'accès aux médicaments est un problème courant pour les PRFI (268). Cette thèse visait à identifier des déterminants de l'accessibilité des AE essentiels dans des pays en développement en Asie du Sud-Est, en particulier sur les problématiques liées à la disponibilité, au coût, à la qualité des AE et à la connaissance de l'épilepsie et des AE chez le personnel dispensant des médicaments aux patients. Voici une synthèse regroupant les résultats principaux au Laos et au Cambodge :

- Une faible disponibilité des AE a été identifiée au Laos (<15.0 %) et au Cambodge (<36.0 %)
- Au Laos, une faible disponibilité a été observée dans les secteurs tant publics que privés. Au sein de cette faible disponibilité au Cambodge, une différence significative a toutefois été notée en faveur du secteur public par rapport au secteur privé.
- La faible disponibilité était encore plus prononcée dans les zones rurales que dans les zones urbaines au Laos. Au Cambodge, en revanche, ce phénomène n'a pas été observé.
- Dans ces deux pays, l'AE le plus disponible était le phénobarbital, suivi de la phénytoïne et de la carbamazépine. Ces trois médicaments sont les plus abordables pour les PVE, tant dans les zones urbaines que rurales. En revanche, le valproate de sodium n'était pas financièrement accessible et n'était disponible qu'en zone urbaine.
- Au Laos, une diminution de la disponibilité du phénobarbital a été constatée par rapport à de précédentes études. Par ailleurs, le phénobarbital qui était le plus disponible et le plus accessible financièrement, avait la plus mauvaise qualité pour les deux productions, locale et importée. Ces résultats concernaient autant les médicaments qui avaient eu une autorisation de mise sur le marché (AMM) que ceux qui n'en avaient pas.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- Les autres AE (la phénytoïne, la carbamazépine, et le valproate de sodium) étaient importés, en totalité et étaient de meilleure qualité. Cependant, ils n'avaient pas d'AMM au Laos.
- Au Cambodge, 23,9 % des échantillons étaient de mauvaise qualité. La phénytoïne (33,3 %) présentait la plus forte proportion d'échantillons de mauvaise qualité, suivie par la carbamazépine (27,8 %), le phénobarbital (20,0 %) et le valproate de sodium (20,0 %).
- Les conditions de stockage étaient défavorables dans la plupart des établissements de soins des deux pays. Toutefois, ces conditions n'étaient pas statistiquement associées à la mauvaise qualité.
- Au Laos, les AE les plus couteux étaient distribués par les hôpitaux centraux. Ce sont donc les centres de diagnostic et de traitement de l'épilepsie qui ont l'accessibilité financière la plus faible pour les PVE.
- Moins de la moitié des employés des pharmacies au Laos et au Cambodge étaient des pharmaciens et un sur cinq étaient des vendeurs sans aucune formation en santé.
- La connaissance de l'épilepsie et des AE parmi les pharmaciens était mauvaise, puisque seulement 36,0 % d'entre eux étaient conscients de la nécessité de respecter les schémas posologiques des AE pendant la grossesse et que l'effet des interactions médicamenteuses avec les AE était inconnu par l'ensemble des personnes interrogées.
- Une mauvaise connaissance de l'épilepsie était également observée : pour de nombreux professionnels, il n'existe qu'un seul type de crise, que l'épilepsie est une maladie transmissible et qu'on ne peut pas la soigner.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

5.2. Discussion

Environ 80% des PVE dans le monde vivent dans les PRFI, dont le Laos et le Cambodge font partis. Les systèmes de santé y manquent de moyens, d'efficacité et d'équité. En outre, la santé mentale, qui inclut l'épilepsie, n'est pas une priorité dans les programmes de santé publique (269).

La représentation de l'épilepsie est illustrée par son appellation dans les langues locales : "maladie du cochon fou". De nombreuses personnes considèrent qu'il s'agit d'une maladie transmissible, par exemple, par la salive (25, 270). L'épilepsie est également considérée comme une maladie ne pouvant être soignée, de sorte que la population ne croit pas au traitement à long terme. Cette croyance locale est un facteur limitant important pour une prise en charge correcte de l'épilepsie (171). Pourtant il y a 10 ans, une première étude sur cette maladie a débouché sur des programmes d'interventions thérapeutiques visant à améliorer la connaissance de l'épilepsie et l'accès aux AE. Menés au Laos et au Cambodge, ils ont impliqué des organismes tels que l'Institut francophone pour la médecine tropicale (IFMT), l'Institut d'épidémiologie neurologique et de neurologie tropicale (IENT), Handicap International et BasicNeed (8, 171, 172, 271). Le programme de recherche DHEVELOP (Domestic Health Visitors to improve access to care for people with epilepsy) au Laos (réalisé de 2014 à 2015) et au Cambodge (de 2016 à 2017), financé par le Grand Challenge Canada et le département Global Health Program de Sanofi, a montré que le déficit thérapeutique était réduit dans la zone d'intervention de 5,5 % au Laos et de 34,9 % au Cambodge grâce à la livraison mensuelle gratuite à domicile d'AE (272, 273). La différence dans les niveaux de réduction de déficit thérapeutique peut s'expliquer par des interventions différentes. Au Laos il s'agissait d'un dépistage actif, suivi à domicile et livraison de médicament par les personnels des centres de santé par une visite villageoise mensuelle, alors qu'au Cambodge cela étaient assurés par les volontaires villageois résidant dans le village.

Cette thèse a permis d'identifier un très faible taux de disponibilité des quatre AE essentiels dans les deux pays avec, comme conséquences, des ruptures thérapeutiques ou des traitements inadaptés, à l'origine d'un mauvais contrôle de la maladie (158). En raison de

Licence CC BY-NC-ND 3.0

la faible part des AE dans une économie de marché, la plupart des industriels ne sont pas disposés à produire ces médicaments. Actuellement, il n'existe pas de politique d'incitation à la production ou à l'importation d'AE dans ces pays et dans le Laos en particulier, avec sa population de moins de 7 millions d'habitants et un faible taux de diagnostic de la maladie. Ces facteurs semblent peser sur la disponibilité des médicaments, probablement influencée par la faible demande, peu attractive pour l'industrie pharmaceutique (274). Le problème risque de s'aggraver si la disponibilité des AE continue à diminuer. Ce d'autant que les autres possibilités thérapeutiques telles que la chirurgie de l'épilepsie sont très limitées : le Cambodge ne dispose pas de centre pour l'épilepsie et le Laos a un centre qui ne pratique que la chirurgie carcinologique (275).

Le Laos et le Cambodge ont cependant établi une liste de médicaments essentiels dans laquelle 8 AE ont été inclus, pour les achats publics de médicaments. En théorie, cela pourrait se traduire par une meilleure prise en charge médicamenteuse de l'épilepsie, mais nos résultats ont montré que la disponibilité des médicaments essentiels pour l'épilepsie dans les établissements de santé est particulièrement faible et qu'aucun AE n'est disponible dans les centres de soins primaires au Laos. Bien que ces derniers n'aient pas été inclus dans nos travaux au Cambodge, une étude précédente a montré que ces centres ne disposaient pas de médicaments antiépileptiques (276). Même si une bonne disponibilité des AE est observée dans les établissements de soins tertiaires laotiens, un faible recours des PVE (moins de 1 à 2 cas par mois) à ces établissements (171) était noté et les ruptures de stocks de médicaments ont été fréquentes (172). Cette faible disponibilité voire pénurie en AE dans les établissements de santé, conduisent les PVE à recourir à des médicaments de marchés parallèles, qui échappent à tous contrôles, de pays voisins tels que la Thaïlande, le Vietnam ou la Chine (240).

Ainsi, le partage de frontières génère des mouvements illégaux de médicaments (277). En effet, les médicaments non enregistrés que nous avons trouvés dans nos travaux sont disponibles dans des proportions supérieures à 80 %, cela sans aucun contrôle par le

Licence CC BY-NC-ND 3.0

ministère de la santé. Ce résultat est similaire à ceux de nombreuses études menées au Laos et qui ont montré un nombre élevé de médicaments non enregistrés, de 40,0 à 70,0 % selon les rapports annuels du Département des aliments et des médicaments du ministère de la santé (2010-2015) (278). Il y a donc une inadéquation entre les ressources financières, les capacités techniques et les besoins de santé publique. Le Département des aliments et des médicaments de Vientiane en charge de l'enregistrement des médicaments rencontre des difficultés liées à un budget limité, à des ressources humaines restreintes et à un équipement informatique ancien (278). La procédure d'enregistrement peut donc être longue (jusqu'à 18 mois) et l'enregistrement n'est valable que pendant 3 ans (254). Ce contexte peut expliquer pourquoi il existe un certain degré de tolérance à l'égard des médicaments non enregistrés vendus dans les pharmacies publiques et privées. Au Laos, les capacités d'inspection et de contrôle qualité sont limitées en raison du faible budget alloué par le ministère de la santé. Au Cambodge, le contrôle qualité préalable à la mise sur le marché des médicaments importés existe, mais il ne s'applique qu'à ceux entrés légalement dans le pays. Compte tenu du faible nombre d'inspecteurs nationaux au regard du nombre de pharmacies, des médicaments disponibles en général et enfin de la priorisation du secteur public, le secteur privé échappe largement à l'inspection (279).

Pour les personnes à faibles revenus, une fois les dépenses de première nécessité engagées (alimentation, loyer, etc.) le budget disponible ne permet pas de couvrir les besoins en santé induits par une maladie chronique (280). Les médicaments peuvent être totalement inabordables pour une partie de la population et représentent également une charge importante pour les budgets publics (281). L'achat régulier de médicaments pour les PVE est considérée comme une charge financière pour l'individu mais aussi pour le système de santé (282). La charge de l'achat des médicaments repose principalement sur les patients et leur proches dans les deux pays étudiés (279, 283). Notre étude a montré que l'accessibilité financière du valproate de sodium était la plus faible. En outre, les gouvernements laotien et cambodgien ne réglementent pas les prix des médicaments ni les marges bénéficiaires (284),

Licence CC BY-NC-ND 3.0

de sorte qu'au Laos, le prix de vente d'un AE varie du simple au décuple. Le prix est souvent plus élevé dans les zones rurales que dans les zones urbaines. Le phénomène n'a pas été constaté au Cambodge où le prix moyen des AE trouvés dans les zones urbaines et rurales était similaire. Même si le secteur public fournit gratuitement les médicaments, la prise en charge du patient comporte diverses autres contraintes financières (transport à minima) compte tenu du manque de couverture en structures de santé. Ainsi, une prise en charge privée, de proximité, plus coûteuse en coût direct peut s'avérer plus économique lorsque les coûts de transport sont pris en compte pour l'accès à une prise en charge publique plus éloignée (285). La perte de productivité induite par la maladie constitue par ailleurs une facteur aggravant (279, 286). Cela concerne plus particulièrement la population qui vit en dessous du seuil de pauvreté ; elle est évaluée à 23,0 % au Cambodge (245). Les dépenses de santé pour une telle maladie chronique ne sont pas soutenables pour les personnes vivant avec moins d'un dollar par jour, dont font partie les agriculteurs par exemple (172). Ainsi dans les PRFI, deux conditions doivent être réunies pour assurer la soutenabilité : l'utilisation d'AE à faible coût, délivrés au niveau des centres de soins primaires (287, 288).

Le phénobarbital est recommandé par l'OMS comme médicament de première ligne dans les crises tonico-cloniques partielles et dans les crises généralisées (3). En plus de sa polyvalence, ce médicament présente comme autre intérêt un coût relativement faible (289). Encore faut-il que cet antiépileptique soit disponible et de bonne qualité. Or dans notre étude, près de 50,0 % des échantillons de phénobarbital disponibles au Laos étaient de mauvaise qualité, avec les conséquences, pouvant être graves, que cela comporte (249). Dans notre étude, même si la majorité des médicaments non enregistrés étaient de bonne qualité, nous avons constaté que 50,0 % du phénobarbital non enregistré importés du Vietnam et 36,3 % du Cambodge, étaient de qualité inférieure (quantité insuffisante de principe actif). L'USP 2019 à laquelle nous nous sommes référés indique une teneur en principe actif correcte si la quantité se situe dans l'intervalle ±10,0 % du dosage indiqué sur l'étiquetage. La totalité des échantillons de phénobarbital provenant de la production locale comportait des médicaments

Licence CC BY-NC-ND 3.0

classés de mauvaise qualité en raison de quantités de principe actif insuffisantes et de problèmes de dissolution des comprimés.

Notre étude a mis en évidence qu'un échantillon sur cinq et un sur six prélevés respectivement au Laos et au Cambodge étaient vendus sans conditionnement ni notice. De telles pratiques ont déjà été décrites dans ces pays, où les employés des pharmacies estiment que la notice n'a pas d'intérêt et qu'elle n'est pas demandée par les patients, surtout si seuls, quelques comprimés sont délivrés en une fois (274). Même si une mauvaise qualité n'a pas été constatée sur les échantillons non emballés, le patient ne reçoit pas les informations utiles au bon usage du médicament et aux bonnes conditions de stockage. D'autres problèmes ont été relevés : des infrastructure souvent inadaptées, des conditions de stockage inadéquates et une logistique non réglementée, ou encore le transport des médicaments dans des conditions de températures non maîtrisées (278). Bien que notre étude n'ait pas trouvé de lien statistique entre ces facteurs et la qualité des médicaments, ces aspects doivent être pris en compte car ils pourraient conduire à une modification de la qualité des AE. Ainsi, la carbamazépine est modifiée en une forme anhydre sous de mauvaises conditions de stockage, transformation qui, à son tour, perturbe la libération du principe actif dans le tractus gastro-intestinal (22).

Les conseils au bon usage des médicaments font partie intégrante de l'acte de dispensation. Cependant, le propriétaire des pharmacies peut être sans formation en santé comme l'ont montré des études antérieures dans ces deux pays (278, 284). Il a déjà été signalé que la qualité des services dans les pharmacies privées au Laos n'était pas satisfaisante en raison du manque d'informations sur les médicaments fournis aux patients (290). Ceci peut être dû à une connaissance insuffisante des professionnels délivrant les médicaments et contribue à une prise en charge inadéquate de l'épilepsie (149). Ce d'autant qu'au Laos, il n'existe pas de lignes directrices concernant l'épilepsie. Aussi les professionnels de santé se comportent en fonction de leurs représentations et de leur propre expérience (171). La confiance des PVE dans le traitement médicamenteux dépend également de attitudes, issues

Licence CC BY-NC-ND 3.0

des connaissances et compétences, adoptées par les professionnels qui les prennent en charge. Des études antérieures ont montré que des médecins formés contribuent à l'amélioration de l'adhésion au traitement (147). Une mauvaise adhésion des patients au traitement a un effet négatif important sur le contrôle des crises (291).

Les principaux points forts de ces travaux sont son caractère multicentrique, permettant d'avoir une image relativement représentative des caractéristiques socio-économiques de cette zone géographique. La disponibilité et le prix ont été évalués dans des situations réelles auxquelles sont directement confrontées les patients. La méthodologie utilisée pour recueillir et analyser la disponibilité et l'accessibilité financière a suivi des recommandations internationales. Les analyses de qualité ont été conformes aux méthodologies internationales en vigueurs et elles étaient reproductibles et normalisées. En outre, nous avons évalué les connaissances des pharmaciens mais également de tous les travailleurs présents dans les structures de dispensation, qui sont les principaux en contact avec les patients. Une des principales limites de cette étude est lié à la non évaluation des composantes des prix tout le long de la chaîne d'approvisionnement. De même, nous n'avons pas exploré les raisons affectant la non disponibilité des AE dans les établissements de santé. Le design transversal de l'étude fait que les données sur la disponibilité et l'accessibilité financière peut varier dans le temps et ne pas refléter la disponibilité moyenne sur une année. Dans l'accessibilité financière il n'a pas été pris en compte les coûts liés au diagnostic et consultation et les autres coûts indirects tels que le coût du transport, la perte de journée de travail, etc. La charge financière supportée par les PVEs est sous-estimé.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

5.3. Recommandations

Une combinaison de diverses stratégies est nécessaire pour donner aux patients l'accès à des soins de qualité tout en considérant la charge financière de ces soins qui pèse sur les patients et leur foyer (279). Le manque de systèmes de suivi et d'évaluation de l'épilepsie semble être un des problèmes importants au Laos et au Cambodge. Cet état de faits a contribué à l'insuffisance des données disponibles sur l'épilepsie et sa prise en charge (276). Pour remédier au faible accès au traitement de l'épilepsie, il convient de combiner les efforts des experts à différents niveaux : international, national et local (280). L'amélioration de la disponibilité des AE de première ligne doit être une priorité absolue (292). Elle doit commencer par une évaluation régulière du nombre de patients épileptiques et faire l'objet d'un rapport international afin d'augmenter le quota de phénobarbital nécessaire à une production nationale couvrant les besoins. L'amélioration de la qualité de la production locale et le renforcement de la réglementation pharmaceutique constituent des stratégies à mettre en œuvre à plus long terme (280). La promotion de la production nationale de médicaments génériques fait partie des stratégies d'amélioration concomitante de la disponibilité et de l'accessibilité financière en contribuant à faire baisser les prix des médicaments. Pour améliorer la qualité de cette production, en particulier au Laos, le gouvernement doit exiger la mise en œuvre les BPF dans le tissu industriel local. La conjugaison de l'amélioration ainsi obtenue dans le processus de fabrication avec un renforcement des agences locales de réglementation, contribue fortement à prévenir les problèmes de mauvaise qualité des médicaments. Le renforcement de la capacité des autorités nationales de réglementation des médicaments est un impératif de santé (293). La surveillance des médicaments de mauvaise qualité peut être effectuée par des organisations locales en utilisant une technologie simple et peu coûteuse telle que le Global Pharma Health Fund (GPHF)-Minilab. Le GPHF-Minilab fournit une méthode fiable pour vérifier rapidement la qualité des médicaments en utilisant le schéma de base de dépistage des médicaments publié par l'OMS. Les GPHF-Minilabs contiennent le matériel de laboratoire essentiel, des produits chimiques et une gamme

Licence CC BY-NC-ND 3.0

complète de substances de référence. ils incluent des quantités suffisantes pour réaliser environ 1000 tests tout en garantissant que le coût total du matériel pour un test ne dépasse pas trois euros (294). Ce type de surveillance permet d'identifier, sur le terrain, des produits falsifiés et de qualité inférieure en circulation, contribuant ainsi à prévenir les dommages qu'ils sont susceptibles d'induire chez des patients (294). La promotion, la simplification des procédures et la baisse des coûts associés à l'enregistrement des médicaments locaux et importés sont également à mettre en œuvre pour augmenter la disponibilité et diminuer le coût des médicaments (295).

Pour garantir leur accessibilité financière, un système de régulation des prix devrait être mis en œuvre à tous les niveaux de la chaîne d'approvisionnement en médicaments : des fabricants aux structures de délivrance aux patients, en passant par le circuit intermédiaire (grossistes répartiteurs, centrales d'achats etc. Des réglementations des prix, tels que des prix de vente maximums ou des marges bénéficiaires maximales pour les grossistes et les détaillants, doivent être mises en place et appliquées. Une organisation chargée de fixer et de surveiller les prix des médicaments a toute sa place dans ces pays (13). Des politiques efficaces de fixation des prix des produits pharmaceutiques sont importantes pour garantir l'accessibilité et le caractère abordable des médicaments essentiels pour le plus grand nombre. Pour diminuer ces prix, l'approvisionnement centralisé des établissements privés (mesures d'achats groupés pour bénéficier des rabais au volume, utilisation de stratégies d'appel d'offres, etc.) montre clairement des avantages pour les structures et pour les patients (280, 296). La réduction du prix des médicaments pour les maladies chroniques est un avantage important pour la santé publique en général et pour ceux qui n'ont pas d'assurance maladie en particulier. Ces derniers constituent la majorité dans les pays à faibles revenus (297).

L'amélioration de l'accès aux soins de santé et de leur utilisation est encore largement considérée comme un moyen important d'améliorer la santé de la population et de supprimer les inégalités face à la maladie (298). Afin de garantir que les patients reçoivent les traitements

Licence CC BY-NC-ND 3.0

appropriés même lorsqu'ils vivent dans des régions reculées, les soins de proximité au niveau communautaire est un modèle approprié. Le renforcement des compétences des professionnels de santé y travaillant est indispensable et contribuera à améliorer la confiance des patients envers le système de santé. Les facteurs liés à la demande doivent être traités simultanément en améliorant l'adhésion aux régimes thérapeutiques, en promouvant les compétences d'autogestion et en luttant contre la stigmatisation des PVE (299). L'adhésion à la thérapeutique peut augmenter si les PVE peuvent recevoir leur traitement mensuel à des moments précis, programmés à l'avance, au sein de structures de proximité, car cela réduit les coûts et le temps passé en déplacement (300). En outre, les contacts réguliers des patients avec ces professionnels communautaires (dont les pharmaciens et vendeurs de médicaments font partie), sont un élément primordial à prendre en compte pour entretenir l'adhésion thérapeutique, notamment la dimension « persistance de prise » des patients. Cela est également important pour promouvoir le bon usage, gage d'une meilleure tolérance et efficacité des médicaments.

La collaboration entre les secteurs public et privé est essentielle ; les prestataires privés permettent un accès plus facile à la population générale et ils sont la source de soins la plus consultée dans de nombreux pays. La collaboration entre les deux secteurs a plus de chances de réussir à améliorer la disponibilité des AE (301). Les gouvernements peuvent utiliser diverses stratégies pour collaborer avec les acteurs du secteur privé afin d'améliorer la santé des patients épileptiques - incluant la passation de contrats, la réglementation, le financement et le marketing social, la formation, la coordination et l'information du public. Ces stratégies qui se renforcent mutuellement peuvent à la fois améliorer la qualité des services actuellement fournis par le secteur privé et étendre et rationaliser la couverture de ces services. Ceci a été expérimenté dans un essai contrôlé randomisé sur une intervention réglementaire dans des pharmacies privées au Laos (302). L'intervention incluait des inspections de pharmacies, la fourniture d'informations aux vendeurs de médicaments et des sanctions. Les résultats ont montré une augmentation significative de la quantité d'informations données aux patients,

Licence CC BY-NC-ND 3.0

entre autres améliorations. D'autre part, le manque et les mauvaises connaissances des pharmaciens pourraient également être améliorées en encourageant l'utilisation de technologies telles que les applications mobiles ou des outils de gestion de la iatrogénie accessibles gratuitement en ligne pour détecter les interactions médicamenteuses (303). La mise à jour des curricula de formation des facultés de pharmacie est également un axe à envisager. Une part plus importante devrait être enseignée pour l'acquisition de compétences en pharmacie clinique, notamment sur le bon usage, l'optimisation thérapeutique à chaque étape du parcours de soins d'un patient, la sécurisation, la pertinence et l'efficience du recours aux médicaments. Le renforcement des capacités sanitaires telles que le développement de services de neurologie dans ces pays, la formation de spécialistes, la formation d'étudiants en santé au sens large et l'autonomisation du personnel au niveau communautaire sont également importants et peuvent avoir des impacts bénéfiques pour les patients dans ces pays (244, 278). Une action préventive peut être encouragée dans les secteurs sanitaires et non sanitaires pour réduire les causes évitables de cette maladie (270).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Conclusion

Ces travaux ont permis de détecter les limites du système pharmaceutique, générant un manque d'accès au traitement médicamenteux de l'épilepsie en Asie du Sud-Est. Bien que le prix de la majorité des AE de première ligne (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne) soit acceptable au Laos et au Cambodge ; la très faible disponibilité de tous les AE essentiels et la faible connaissance de l'épilepsie et des AE chez les personnes qui délivrent des médicaments en pharmacie ont été soulignées. La réalisation d'une évaluation périodique du nombre de PVE dans ces pays, permet d'ajuster le quota de phénobarbital nécessaire à la production locale et l'importation dans ces pays peut être la première étape importante pour améliorer la disponibilité des AE. La deuxième étape à mettre en place serait d'assurer la qualité des médicaments et de la contrôler tant dans l'importation que dans la production locale. En effet, notre étude montre que la majorité des AE importés n'avaient pas l'autorisation de mise sur le marché et que leur qualité n'avait pas été approuvée par le ministère de la santé pour la vente sur le marché local. Ce phénomène, combiné à la mauvaise qualité des produits locaux, constituait le problème majeur au Laos. Dans le cas du Cambodge, même si environ 90,0 % des AE avaient une AMM, la mauvaise qualité a été trouvée au sein des produits autorisés et non autorisés ainsi que des produits importés et de la production locale. Ces problèmes pourraient inciter les patients à arrêter ou à chercher un traitement dans d'autres pays, ce qui peut aggraver ses difficultés économiques. Pour limiter ou encadrer les recours transfrontaliers des patients dans ces deux pays, il est important d'améliorer leur confiance dans les systèmes de santé en veillant à ce que les systèmes d'approvisionnement pharmaceutique fournissent des AE sûrs, efficaces, abordables (280). En parallèle, organiser des sessions de formation pour les professionnels œuvrant dans les centres de santé et les pharmacies privés de tous niveaux (I, II, III) est aussi nécessaire afin, d'une part, d'optimiser leurs interventions et, d'autre part, de réduire les coûts et les temps de déplacement pour les patients.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

L’évaluation de ces déterminants au Vietnam n’a pas pu être réalisée pour des raisons d’autorisation étatique. Cela constitue une limite dans l’interprétation et l’analyse des données à l’échelle macro-régionale en Asie du Sud-Est. La même étude est en cours de réalisation en Thaïlande et les résultats sont attendus courant 2021. Ces résultats nous permettront d’avoir des informations sur le recours aux soins transfrontaliers avec le Laos et le Cambodge. Un symposium de restitution des résultats est prévu auprès des décideurs du gouvernement de ces pays ainsi que des acteurs de la société civile et des parties prenantes dans la santé des populations. L’objectif de ce travail descriptif et analytique de la prise en charge médicamenteuse de l’épilepsie sera de mettre en place des interventions (qu’il faudra évaluer) visant à optimiser/améliorer spécifiquement ces déterminants contributifs au déficit thérapeutique.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Références bibliographiques

1. Singh A, Trevick S. The epidemiology of global epilepsy. Neurol Clin. 2016;34(4):837-47.

2. World Health Organization. Epilepsy. 2019. Available on: https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy (Access date: May 2020).

3. Chisholm D, WHO-CHOICE. Cost-effectiveness of first-line antiepileptic drug treatments in the developing world: a population-level analysis. Epilepsia. 2005;46(5):751-9.

4. World Health Organization. Price, availability and affordability: an international comparison of chronic disease medicines. 2006. Available on: https://apps.who.int/iris/handle/10665/116493 (Access date: March 2020).

5. Ilangaratne NB, Mannakkara NN, Bell GS, Sander JW. Phenobarbital: missing in action. Bull World Health Organ. 2012;90(12):871-A.

6. Kwan P, Brodie MJ. Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review. Epilepsia. 2004;45(9):1141-9.

7. Bhalla D, Aziz H, Bergen D, Birbeck GL, Carpio A, Cavalheiro E, et al. Undue regulatory control on phenobarbital—an important yet overlooked reason for the epilepsy treatment gap. Epilepsia. 2015;56(4):659-62.

8. Chivorakoun P, Harimanana A, Clavel S, Jousseaume S, Barennes H. [Epilepsy in Lao Popular Democratic Republic: difficult procurement of a first-line antiepileptic contributes to widening the treatment gap]. Rev Neurol. 2012;168(3):221-9.

9. The International League Against Epilepsy. Availability and distribution of antiepileptic drugs in developing countries. III and IV Commissions on Antiepileptic Drugs of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. 1985;26(2):117-21.

10. Chomba EN, Haworth A, Mbewe E, Atadzhanov M, Ndubani P, Kansembe H, et al. The current availability of antiepileptic drugs in Zambia: implications for the ILAE/WHO "out of the shadows" campaign. Am J Trop Med Hyg. 2010;83(3):571-4.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

11. Cameron A, Bansal A, Dua T, Hill SR, Moshe SL, Mantel-Teeuwisse AK, et al. Mapping the availability, price, and affordability of antiepileptic drugs in 46 countries. Epilepsia. 2012;53(6):962-9.

12. Ewen M, Zweekhorst M, Regeer B, Laing R. Baseline assessment of WHO's target for both availability and affordability of essential medicines to treat non-communicable diseases. PLoS One. 2017;12(2):e0171284.

13. Sooksriwong C-o, Yoongthong W, Suwattanapreeda S, Chanjaruporn F. Medicine prices in Thailand: A result of no medicine pricing policy. Southern Med Review. 2009;2(2).

14. Niëns LM, Brouwer WBF. Measuring the affordability of medicines: Importance and challenges. Health Policy. 2013;112(1):45-52.

15. Kaiser Family Foundation. Follow the pill: Understanding the US commercial pharmaceutical supply chain. 2005. Available on : https://www.kff.org/wp-content/uploads/2013/01/follow-the-pill-understanding-the-u-s-commercial-pharmaceutical-supply-chain-report.pdf (Access date April 2020).

16. World Health Organization. Essential medicines and basic health technologies for non comunicable diseases: towards a set of actions to improve equitable access in Member States. 2015. Available on : http://www.who.int/nmh/ncd-tools (Access date : February 2020).

17. Hajjou M, Krech L, Lane-Barlow C, Roth L, Pribluda VS, Phanouvong S, et al. Monitoring the Quality of Medicines: Results from Africa, Asia, and South America. Am J Trop Med Hyg. 2015;92(6_Suppl):68-74.

18. Otte WM, van Diessen E, van Eijsden P, van der Maas F, Patsalos PN, Newton PN, et al. Counterfeit antiepileptic drugs threaten community services in Guinea-Bissau and Nigeria. Lancet Neurol. 2015;14(11):1075-6.

19. Jost J, Sivadier G, Ba A, Ngoungou E, Kariuki S, Ratsimbazafy V, et al. Quality of antiepileptic drugs in Africa: Results from a pilot study (Quaeda) in Kenya and Gabon. J Neurol Sci. 2015;357:e28-e9.

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

Licence CC BY-NC-ND 3.0

21. Laroche ML, Traore H, Merle L, Gaulier JM, Viana M, Preux PM. Quality of phenobarbital solid-dosage forms in the urban community of Nouakchott (Mauritania). Epilepsia. 2005;46(8):1293-6.

22. Jost J, Ratsimbazafy V, Nguyen TT, Nguyen TL, Dufat H, Dugay A, et al. Quality of antiepileptic drugs in sub-Saharan Africa: A study in Gabon, Kenya, and Madagascar. Epilepsia. 2018;59(7):1351-61.

23. van Doorslaer E, O'Donnell O, Rannan-Eliya RP, Somanathan A, Adhikari SR, Garg CC, et al. Effect of payments for health care on poverty estimates in 11 countries in Asia: an analysis of household survey data. The Lancet. 2006;368(9544):1357-64.

24. Trinka E, Kwan P, Lee B, Dash A. Epilepsy in Asia: Disease burden, management barriers, and challenges. Epilepsia. 2018;60 (Suppl 1):7-21.

25. Tran DS, Odermatt P, Singphuoangphet S, Druet-Cabanac M, Preux PM, Strobel M, et al. Epilepsy in Laos: knowledge, attitudes, and practices in the community. Epilepsy Behav. 2007;10(4):565-70.

26. Lim Y-J, Chan S-Y, Ko Y. Stigma and health-related quality of life in Asian adults with epilepsy. Epilepsy Res. 2009;87(2):107-19.

27. Hasan SS, Kow CS, Babar Z-U-D. High-Cost Medicines: Access, Affordability, and Prices. In: Babar Z-U-D, editor. Encyclopedia of Pharmacy Practice and Clinical Pharmacy. Oxford: Elsevier; 2019. p. 20-6.

28. Jang M, Sakadi F, Tassiou NR, Abass CF, Grundy SJ, Woga A, et al. Impact of poorly controlled epilepsy in the Republic of Guinea. Seizure. 2018;61:71-7.

29. Wertheimer AI, Chaney NM, Santella T. Counterfeit pharmaceuticals: current status and future projections. J Am Pharm Assoc. 2003;43(6):710-8.

30. Mendis S, Abegunde D, Yusuf S, Ebrahim S, Shaper G, Ghannem H, et al. WHO study on Prevention of REcurrences of Myocardial Infarction and StrokE (WHO-PREMISE). Bull World Health Organ. 2005;83:820-9.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

31. World Health Organization. Atlas: country resources for neurological disorders. 2004. Available on: www.who.int/mental_health/neurology/epidemiology/en; (Acces date: November 2019).

32. Diaz RA, Sancho J, Serratosa J. Antiepileptic drug interactions. Neurologist. 2008;14(6 Suppl 1):S55-65.

33. Gilliam F, Carter J, Vahle V. Tolerability of antiseizure medications: implications for health outcomes. Neurology. 2004;63(10 suppl 4):S9-S12.

34. May TW, Pfafflin M, Coban I, Schmitz B. [Fears, knowledge, and need of counseling for women with epilepsy. Results of an outpatient study]. Nervenarzt. 2009;80(2):174-83.

35. Palmini A. Medical and Surgical Strategies for Epilepsy Care in Developing Countries. Epilepsia. 2000;41(s4):S10-S7.

36. Toledano R, Gil-Nagel A. Adverse Effects of Antiepileptic Drugs. Semin Neurol. 2008;28(03):317-27.

37. Lowe RF, Montagu D. Legislation, regulation, and consolidation in the retail pharmacy sector in low-income countries. Southern Med Review. 2009;2(2).

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

39. International League Against Epilepsy. Commission on Classification and Terminology, proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia. 1985;26(3):268-78.

40. International League Against Epilepsy. Commission on Classification and Terminology. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia. 1989;30(4):389-99.

41. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014;55(4):475-82.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

42. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia. 2017;58(4):531-42.

43. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58(4):512-21.

44. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. Epilepsia. 2010;51(4):676-85.

45. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. Epilepsy Res. 2018;139:73-9.

46. Commission on Epidemiology and Prognosis ILAE. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Epilepsia. 1993;34(4):592-6.

47. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia. 2015;56(10):1515-23.

48. Hirose G. [An overview of epilepsy: its history, classification, pathophysiology and management]. Brain nerve. 2013;65(5):509-20.

49. Engelborghs S, D’hooge R, De Deyn P. Pathophysiology of epilepsy. Acta Neurol Belg. 2000;100(4):201-13.

50. Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. Handb Clin Neurol. 2012; 107:113-33.

51. Singhi P. Infectious causes of seizures and epilepsy in the developing world. Dev Med Child Neurol. 2011;53(7):600-9.

52. Suleiman J, Brilot F, Lang B, Vincent A, Dale RC. Autoimmune epilepsy in children: Case series and proposed guidelines for identification. Epilepsia. 2013;54(6):1036-45.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

53. Van Donselaar CA, Stroink H, Arts W-F, Dutch Study Group of Epilepsy in Childhood. How Confident Are We of the Diagnosis of Epilepsy? Epilepsia. 2006;47(s1):9-13.

54. Smith SJM. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76(suppl 2):ii2-ii7.

55. Chowdhury F, Nashef L, Elwes R. Misdiagnosis in epilepsy: a review and recognition of diagnostic uncertainty. Eur J Neurol. 2008;15(10):1034-42.

56. Sander JWAS, O'Donoghue MF. Epilepsy: getting the diagnosis right. All that convulses is not epilepsy. 1997;314(7075):158.

57. Flink R, Pedersen B, Guekht AB, Malmgren K, Michelucci R, Neville B, et al. Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. Acta Neurol Scand. 2002;106(1):1-7.

58. Noachtar S, Rémi J. The role of EEG in epilepsy: A critical review. Epilepsy Behav. 2009;15(1):22-33.

59. Maganti RK, Rutecki P. EEG and epilepsy monitoring. Continuum (Minneap Minn). 2013;19(3):598-622.

60. Stefan H, Pawlik G, Böcher-Schwarz HG, Biersack HJ, Burr W, Penin H, et al. Functional and morphological abnormalities in temporal lobe epilepsy: a comparison of interictal and ictal EEG, CT, MRI, SPECT and PET. J Neurol. 1987;234(6):377-84.

61. Spencer SS. The Relative Contributions of MRI, SPECT, and PET Imaging in Epilepsy. Epilepsia. 1994;35(s6):S72-S89.

62. Amanat M, Salehi M, Rezaei N. A Guideline for Early Diagnosis of Autoimmune Epilepsy Based on Clinical Manifestations and Common Para-Clinical Tests. Acta Med Iran. 2018:419-20.

63. Leonardi M, Ustun TB. The global burden of epilepsy. Epilepsia. 2002;43 Suppl 6:21-5.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

64. Beghi E, Giussani G, Nichols E, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A, et al. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019;18(4):357-75.

65. Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH, Abd-Allah F, Abdulle AM, Abera SF, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Neurol. 2017;16(11):877-97.

66. Ba-Diop A, Marin B, Druet-Cabanac M, Ngoungou EB, Newton CR, Preux P-M. Epidemiology, causes, and treatment of epilepsy in sub-Saharan Africa. Lancet Neurol. 2014;13(10):1029-44.

67. Benamer HTS, Grosset DG. A systematic review of the epidemiology of epilepsy in Arab countries. Epilepsia. 2009;50(10):2301-4.

68. Newton CR, Garcia HH. Epilepsy in poor regions of the world. The Lancet. 2012;380(9848):1193-201.

69. Bhalla D, Tchalla AE, Marin B, Ngoungou EB, Tan CT, Preux P-M. Epilepsy: Asia versus Africa. Epilepsia. 2014;55(9):1317-21.

70. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach. Epilepsia. 2010;51(5):883-90.

71. Levira F, Thurman DJ, Sander JW, Hauser WA, Hesdorffer DC, Masanja H, et al. 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. 2017;58(1):6-16.

72. International League Against Epilepsy. Epilepsy; A public health imperative. 2019. Available on : https://www.ilae.org/about-ilae/public-policy-and-advocacy/who-and-epilepsy (Access date : Febuary 2020).

73. Sveinsson O, Andersson T, Carlsson S, Tomson T. The incidence of SUDEP: a nationwide population-based cohort study. Neurology. 2017;89(2):170-7.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

74. Cuong L, Doanh N, Jallon P. Prevalence of Epilepsy in Thai Bao-Bac Ninh, a Region in Vietnam Affected by Neurocysticercosis. Epilepsia. 2005;46:305.

75. Le QC, Nguyen VH, Jallon P. Prevalence of epilepsy in Phu Linh-Soc Son–Hanoi, a rural region in North Vietnam. Neurol Asia. 2007;12(Supplement 1):57.

76. Tuan NA, Cuong LQ, Allebeck P, Chuc NTK, Persson HE, Tomson T. The incidence of epilepsy in a rural district of Vietnam: A community-based epidemiologic study. Epilepsia. 2010;51(12):2377-83.

77. Preux PM, Chea K, Chamroeun H, Bhalla D, Vannareth M, Huc P, et al. First-ever, door-to-door cross-sectional representative study in Prey Veng province (Cambodia). Epilepsia. 2011;52(8):1382-7.

78. Asawavichienjinda T, Sitthi-Amorn C, Tanyanont W. Prevalence of epilepsy in rural Thailand: a population-based study. J Med Assoc Thai. 2002;85(10):1066-73.

79. Tran DS, Odermatt P, Le TO, Huc P, Druet-Cabanac M, Barennes H, et al. Prevalence of epilepsy in a rural district of central Lao PDR. Neuroepidemiology. 2006;26(4):199-206.

80. Tran DS, Odermatt P, Le Oanh T, Huc P, Phoumindr N, Ito A, et al. Risk factors for epilepsy in rural Lao PDR: a case-control study. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2007;38(3):537-42.

81. Pennell PB. Unravelling the heterogeneity of epilepsy for optimal individualised treatment: advances in 2019. Lancet Neurol. 2020;19(1):8-10.

82. de Bruijn MAAM, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete MH, Bastiaansen AEM, Schreurs MWJ, Rouhl RPW, et al. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABA_BR encephalitis. Neurology. 2019;92(19):e2185-e96.

83. Flynn S, Babi MA. 12 - Anticonvulsants. Dowd FJ, Johnson BS, Mariotti AJ, editors 2017. p:176-92. Available on: https://doi.org/10.1016/B978-0-323-39307-2.00012-6 (Access date: April 2019).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

84. Garnett WR. Antiepileptic Drug Treatment: Outcomes and Adherence. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2000;20(8P2):191S-9S.

85. Reynolds EH. The ILAE/IBE/WHO Global Campaign against Epilepsy: Bringing Epilepsy “Out of the Shadows”. Epilepsy Behav. 2000;1(4):S3-S8.

86. Perucca E, Dulac O, Shorvon S, Tomson T. Harnessing the Clinical Potential of Antiepileptic Drug Therapy. CNS Drugs. 2001;15(8):609-21.

87. Krall RL, Penry JK, Kupferberg HJ, Swinyard EA. Antiepileptic Drug Development: I. History and a Program for Progress. Epilepsia. 1978;19(4):393-407.

88. French JA, Gazzola DM. New generation antiepileptic drugs: what do they offer in terms of improved tolerability and safety? Ther Adv Drug Saf. 2011;2(4):141-58.

89. Reijs R, Aldenkamp AP, De Krom M. Mood effects of antiepileptic drugs. Epilepsy Behav. 2004;5:66-76.

90. Prevey ML, Mattson RH, Cramer JA. Improvement in cognitive functioning and mood state after conversion to valproate monotherapy. Neurology. 1989.

91. Leppik IE, Kelly KM, deToledo-Morrell L, Patrylo PR, DeLorenzo RJ, Mathern GW, et al. Basic research in epilepsy and aging. Epilepsy Res. 2006;68:21-37.

92. Goldenberg MM. Overview of drugs used for epilepsy and seizures: etiology, diagnosis, and treatment. P T. 2010;35(7):392-415.

93. Mattson RH. Epilepsy, Antiepileptic Drug Profiles. In: Aminoff MJ, Daroff RB, editors. Encyclopedia of the Neurological Sciences. New York: Academic Press; 2003. p. 169-81.

94. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. Lancet Neurol. 2012;11(9):792-802.

95. Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. Epilepsia. 2007;48(7):1223-44.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

96. Guerrini R, Zaccara G, la Marca G, Rosati A. Safety and Tolerability of Antiepileptic Drug Treatment in Children with Epilepsy. Drug Saf. 2012;35(7):519-33.

97. Tangamornsuksan W, Chaiyakunapruk N, Somkrua R, Lohitnavy M, Tassaneeyakul W. Relationship between the HLA-B* 1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. JAMA dermatology. 2013;149(9):1025-32.

98. Bryant AE, Dreifuss FE. Valproic acid hepatic fatalities. III. U.S. experience since 1986. Neurology. 1996;46(2):465-9.

99. Chang C-C, Shiah I-S, Chang H-A, Huang S-Y. Toxic epidermal necrolysis with combination lamotrigine and valproate in bipolar disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2006;30(1):147-50.

100. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Delgado-Escueta AV, Browne TR, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic–clonic seizures. N Engl J Med. 1985;313(3):145-51.

101. Pohlmann-Eden B, Legg KT. Treatment of first seizure in adults: A comprehensive approach integrating 10 key principles. Epileptology. 2013;1(1):61-7.

102. Loring DW, Marino S, Meador KJ. Neuropsychological and Behavioral Effects of Antiepilepsy Drugs. Neuropsychol Rev. 2007;17(4):413-25.

103. Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, Koyfman S, Salas-Humara C, Bazil C, et al. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. Neurology. 2007;68(20):1701-9.

104. Alvestad S, Lydersen S, Brodtkorb E. Rash from Antiepileptic Drugs: Influence by Gender, Age, and Learning Disability. Epilepsia. 2007;48(7):1360-5.

105. Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, Grande L, Johnson M, Jacobson AF, et al. Antiepileptic drug–induced bone loss in young male patients who have seizures. Arch Neurol. 2002;59(5):781-6.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

106. Aronson JK. Antiepileptic drugs. In: Aronson JK, editor. Side Effects of Drugs Annual. 25: Elsevier; 2002. p. 78-109.

107. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. Lancet Neurol. 2003;2(6):347-56.

108. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. Lancet Neurol. 2003;2(8):473-81.

109. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. Br J Clin Pharmacol. 2006;61(3):246-55.

110. Santulli L, Coppola A, Balestrini S, Striano S. The challenges of treating epilepsy with 25 antiepileptic drugs. Pharmacol Res. 2016;107:211-9.

111. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. 2013;54(3):551-63.

112. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. Brain Dev. 2000;22(2):75-80.

113. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. Neurology. 2012;78(20):1548-54.

114. Kwan P, Brodie MJ. Combination Therapy in Epilepsy. Drugs. 2006;66(14):1817-29.

115. Deckers CL. Place of polytherapy in the early treatment of epilepsy. CNS drugs. 2002;16(3):155-63.

116. Millul A, Iudice A, Adami M, Porzio R, Mattana F, Beghi E. Alternative monotherapy or add-on therapy in patients with epilepsy whose seizures do not respond to the first monotherapy: An Italian multicenter prospective observational study. Epilepsy Behav. 2013;28(3):494-500.

117. Deckers CLP, Czuczwar SJ, Hekster YA, Kewser A, Kubova H, Meinardi H, et al. Selection of Antiepileptic Drug Polytherapy Based on Mechanisms of Action: The Evidence Reviewed. Epilepsia. 2000;41(11):1364-74.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

118. Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. Neurology. 2017;88(8):728-33.

119. Tomson T, BATTINO D. The management of epilepsy in pregnancy. Blue Books of Neurology. 33: Elsevier; 2009. p. 241-64.

120. Ahmed R, Apen K, Endean C. Epilepsy in pregnancy - a collaborative team effort of obstetricians, neurologists and primary care physicians for a successful outcome. Aust Fam Physician. 2014;43(3):112-6.

121. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. Epilepsy Res. 2008;81(1):1-13.

122. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. BMC Med. 2017;15(1):95.

123. Apesac. Antiépileptiques et grossesse. 2007. Available on: https://www.apesac.org/telechargement/Facs69.pdf (Access date: April 2020).

124. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. Lancet Neurol. 2018;17(6):530-8.

125. Baker GA, Bromley RL, Briggs M, Cheyne CP, Cohen MJ, García-Fiñana M, et al. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. Neurology. 2015;84(4):382-90.

126. Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. Cochrane Database Syst Rev. 2014(10):Cd010236.

127. Vajda FJ, O'Brien T, Hitchcock A, Graham J, Lander C, Eadie M. The Australian antiepileptic drug in pregnancy register: aspects of data collection and analysis. J Clin Neurosci. 2007;14(10):936-42.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

128. Stephen LJ, Harden C, Tomson T, Brodie MJ. Management of epilepsy in women. Lancet Neurol. 2019;18(5):481-91.

129. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, Gidal B, Meador KJ, et al. Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): Vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. Neurology. 2009;73(2):142-9.

130. Asadi-Pooya AA. High dose folic acid supplementation in women with epilepsy: Are we sure it is safe? Seizure. 2015;27:51-3.

131. Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: Effect of past treatment history. Neurology. 2008;70(1):54-65.

132. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2010;51(6):1069-77.

133. Bell G, Sinha S, De Tisi J, Stephani C, Scott C, Harkness W, et al. Premature mortality in refractory partial epilepsy: does surgical treatment make a difference? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010;81(7):716-8.

134. Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN. Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults: A National Clinical Guideline. 2015. Available on: https://www.sign.ac.uk/assets/sign143_2018.pdf (Access date: March 2020).

135. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-Resistant Epilepsy. N Engl J Med. 2011;365(10):919-26.

136. Macrodimitris S, Sherman EM, Williams TS, Bigras C, Wiebe S. Measuring patient satisfaction following epilepsy surgery. Epilepsia. 2011;52(8):1409-17.

137. Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. Brain. 2005;128(5):1188-98.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

138. Wiebe S, Jette N. Pharmacoresistance and the role of surgery in difficult to treat epilepsy. Nat Rev Neurol. 2012;8(12):669-77.

139. World Health Organization. The World Health Report 2001, Mental health: new understanding, new hope. 2001. Available on: https://apps.who.int/iris/handle/10665/42390 (Access date: March 2020).

140. Guerreiro CAM. Epilepsy: Is there hope? Indian J Med Res. 2016;144(5):657-60.

141. Kale R. The treatment gap. Epilepsia. 2002;43:31-3.

142. Meyer A-C, Dua T, Ma J, Saxena S, Birbeck G. Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. Bull World Health Organ. 2010;88:260-6.

143. Scott RA, Lhatoo SD, Sander JW. The treatment of epilepsy in developing countries: where do we go from here? Bull World Health Organ. 2001;79:344-51.

144. The Lancet Neurology. Why are patients with epilepsy not getting treatment? Lancet Neurol. 2019;18(2):127.

145. de Boer HM, Mula M, Sander JW. The global burden and stigma of epilepsy. Epilepsy Behav. 2008;12(4):540-6.

146. Birbeck GL. Epilepsy care in developing countries: part I of II. Epilepsy Curr. 2010;10(4):75-9.

147. Harimanana A, Chivorakul P, Souvong V, Preux PM, Barennes H. Is insufficient knowledge of epilepsy the reason for low levels of healthcare in the Lao PDR? BMC Health Serv Res. 2013;13:41.

148. Mbuba CK, Ngugi AK, Newton CR, Carter JA. The epilepsy treatment gap in developing countries: A systematic review of the magnitude, causes, and intervention strategies. Epilepsia. 2008;49(9):1491-503.

149. Radhakrishnan K. Challenges in the management of epilepsy in resource-poor countries. Nat Rev Neurol. 2009;5(6):323-30.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

150. World Health Organization. Key components of a well functioning health system. 2010. Available on: https://www.who.int/healthsystems/publications/hss_key/en/ (Access date: November 2019).

151. World Health Organization. Equitable access to essential medicines: a framework for collective action. 2004. Available on: https://apps.who.int/iris/handle/10665/68571 (Access date: June 2019).

152. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. 2013. Available on: https://www.who.int/publications/i/item/9789241506236 (Access date: June 2019).

153. Wilmshurst JM, Guekht A, Secco M, Helen Cross J, Perucca E; the Advocacy Task Force CoP, International League Against Epilepsy. Advocacy for children with epilepsy: Leveraging the WHA resolution. Advocacy Task Force, Commission of Pediatrics, International League Against Epilepsy. Epilepsia Open. 2018;3(2):167-74.

154. Ding D, Hong Z, Chen Gs, Dai Xy, Wu Jz, Wang Wz, et al. Primary care treatment of epilepsy with phenobarbital in rural China: cost-outcome analysis from the WHO/ILAE/IBE global campaign against epilepsy demonstration project. Epilepsia. 2008;49(3):535-9.

155. International Narcotics Control Board. Availability of Internationally Controlled Drugs: Ensuring Adequate Access for Medical and Scientific Purposes: Indispensable, Adequately Available and Not Unduly Restricted. 2016. Available on: https://www.unodc.org/documents/drug-prevention-and-treatment/INCB_Access_Supplement-AR15_availability_English.pdf (Access date: October 2019).

156. Board. International Narcotics Control Board. Report of the International Narcotics Control Board on the availability of internationally controlled drugs: ensuring adequate access for medical and scientific purposes: UN; 2011. Available on: https://www.unodc.org/documents/lpo-brazil/noticias/2011/03-marco/Jife/Report_of_the_Board_on_the_availability_of_controlled_substances.pdf (Access date: October 2019).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

157. World Health Organization. Atlas: epilepsy care in the world. 2005. Available on: https://www.who.int/mental_health/neurology/Epilepsy_atlas_r1.pdf (Access date: March 2020).

158. Cameron A, Roubos I, Ewen M, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM, Laing RO. Differences in the availability of medicines for chronic and acute conditions in the public and private sectors of developing countries. Bull World Health Organ. 2011;89(6):412-21.

159. Baftiu A, Johannessen Landmark C, Nikaj V, Neslein IL, Johannessen SI, Perucca E. Availability of antiepileptic drugs across Europe. Epilepsia. 2015;56(12):e191-7.

160. Jiang M, Yang S, Yan K, Liu J, Zhao J, Fang Y. Measuring access to medicines: a survey of prices, availability and affordability in Shaanxi province of China. PLoS One. 2013;8(8):e70836.

161. Fang Y, Wagner AK, Yang S, Jiang M, Zhang F, Ross-Degnan D. Access to affordable medicines after health reform: evidence from two cross-sectional surveys in Shaanxi Province, western China. Lancet Glob Health. 2013;1(4):e227-e37.

162. Birbeck G, Chomba E, Atadzhanov M, Mbewe E, Haworth A. The social and economic impact of epilepsy in Zambia: a cross-sectional study. Lancet Neurol. 2007;6(1):39-44.

163. Balasubramaniam R, Benaragama B, Ranganathan SS. A national survey of price and affordability of key essential medicines for children in Sri Lanka. Indian J Pediatr. 2014;81(4):362-7.

164. Dabare PRL, Wanigatunge CA, Beneragama BVSH. A national survey on availability, price and affordability of selected essential medicines for non communicable diseases in Sri Lanka. BMC Public Health. 2014;14(1):817.

165. Nizard M, Jost J, Tanamasoandro R, Andriambololona R, Megherbi M, Solofomalala GD, et al. Overview of accessibility and quality of antiepileptic drugs in Madagascar. Seizure. 2016;41:134-40.

166. Khuluza F, Haefele-Abah C. The availability, prices and affordability of essential medicines in Malawi: A cross-sectional study. PLoS One. 2019;14(2):e0212125.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

167. Tiamkao S, Towanabut S, Dhiravibulyn K, Pranboon S, Sawanyawisuth K. Is the Thailand epilepsy service adequate to help patients? Neurol Asia. 2013;18(3).

168. Tiamkao S, Pranboon S, Tiamkao S, Phunikhom K. Facilities and Services for People with Epilepsy-A Survey from the Northeast Thailand. J Med Assoc Thai. 2017;100(6):S252-S8.

169. Mac TL, Le VT, Vu AN, Preux PM, Ratsimbazafy V. AEDs availability and professional practices in delivery outlets in a city center in southern Vietnam. Epilepsia. 2006;47(2):330-4.

170. Odermatt P, Ly S, Simmala C, Angerth T, Phongsamouth V, Mac TL, et al. Availability and costs of antiepileptic drugs and quality of phenobarbital in Vientiane municipality, Lao PDR. Neuroepidemiology. 2007;28(3):169-74.

171. Barennes H, Sengkhamyong K, Sambany EM, Koffi PN, Chivorakul P, Empis G, et al. Children's access to treatment for epilepsy: experience from the Lao People's Democratic Republic. Arch Dis Child. 2011;96(3):309-13.

172. Tran DS, Zen J, Strobel M, Odermatt P, Preux PM, Huc P, et al. The challenge of epilepsy control in deprived settings: low compliance and high fatality rates during a community-based phenobarbital program in rural Laos. Epilepsia. 2008;49(3):539-40.

173. World Health Organization. Definitions of substandard and falsified (SF) medical products. 2017. Available on: https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/A70_23-en1.pdf?ua=1 (Access date: Decemmber 2019).

174. World Health Organization. Substandard and falsifi ed medical products fact sheet. 2018. Available on: https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products (Access date: April 2020).

175. Ravinetto RM, Boelaert M, Jacobs J, Pouget C, Luyckx C. Poor-quality medical products: time to address substandards, not only counterfeits. Trop Med Int Health. 2012;17(11):1412-6.

176. Nayyar GM, Breman JG, Newton PN, Herrington J. Poor-quality antimalarial drugs in southeast Asia and sub-Saharan Africa. Lancet Infect Dis. 2012;12(6):488-96.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

177. Ioset J-R, Kaur H. Simple field assays to check quality of current artemisinin-based antimalarial combination formulations. PLoS One. 2009;4(9).

178. Leslie T, Kaur H, Mohammed N, Kolaczinski K, Ord RL, Rowland M. Epidemic of Plasmodium falciparum malaria involving substandard antimalarial drugs, Pakistan, 2003. Emerg Infect Dis. 2009;15(11):1753.

179. Onwujekwe O, Kaur H, Dike N, Shu E, Uzochukwu B, Hanson K, et al. Quality of anti-malarial drugs provided by public and private healthcare providers in south-east Nigeria. Malar J. 2009;8(1):22.

180. Bate R, Coticelli P, Tren R, Attaran A. Antimalarial drug quality in the most severely malarious parts of Africa–a six country study. PLoS One. 2008;3(5).

181. El-Duah M, Ofori-Kwakye K. Substandard artemisinin-based antimalarial medicines in licensed retail pharmaceutical outlets in Ghana. J Vector Borne Dis. 2012;49(3):131-9.

182. Bate R, Jensen P, Hess K, Mooney L, Milligan J. Substandard and falsified anti-tuberculosis drugs: a preliminary field analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17(3):308-11.

183. Laserson K, Kenyon A, Kenyon T, Layloff T, Binkin N. Substandard tuberculosis drugs on the global market and their simple detection. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5(5):448-54.

184. Newton PN, Green MD, Fernández FM, Day NP, White NJ. Counterfeit anti-infective drugs. Lancet Infect Dis. 2006;6(9):602-13.

185. Hadi U, van den Broek P, Kolopaking EP, Zairina N, Gardjito W, Gyssens IC. Cross-sectional study of availability and pharmaceutical quality of antibiotics requested with or without prescription (Over The Counter) in Surabaya, Indonesia. BMC Infect Dis. 2010;10(1):203.

186. World Health Organization. Medical product alert no. 1/2016: Falsified phenobarbital tablets circulating in West Africa. 2016. Available on: https://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Alert1_2016_Fev_FalsifiedPhenobarbitalWestAfrica_EN.pdf?ua=1 (Access date: April 2020).

187. Sengaloundeth S, Green MD, Fernandez FM, Manolin O, Phommavong K, Insixiengmay V, et al. A stratified random survey of the proportion of poor quality oral

Licence CC BY-NC-ND 3.0

artesunate sold at medicine outlets in the Lao PDR - implications for therapeutic failure and drug resistance. Malar J. 2009;8:172.

188. Tabernero P, Mayxay M, Culzoni MJ, Dwivedi P, Swamidoss I, Allan EL, et al. A repeat random survey of the prevalence of falsified and substandard antimalarials in the Lao PDR: a change for the better. Am J Trop Med Hyg. 2015;92(6_Suppl):95-104.

189. Syhakhang L, Lundborg CS, Lindgren B, Tomson G. The quality of drugs in private pharmacies in Lao PDR: a repeat study in 1997 and 1999. Pharm World Sci. 2004;26(6):333-8.

190. Stenson B, Syhakhang L, Eriksson B, Tomson G. Real world pharmacy: assessing the quality of private pharmacy practice in the Lao People's Democratic Republic. Soc Sci Med. 2001;52(3):393-404.

191. Zakeri-Milani P, Barzegar-Jalali M, Azimi M, Valizadeh H. Biopharmaceutical classification of drugs using intrinsic dissolution rate (IDR) and rat intestinal permeability. Eur J Pharm Biopharm. 2009;73(1):102-6.

192. Syhakhang L, Freudenthal S, Tomson G, Wahlström R. Knowledge and perceptions of drug quality among drug sellers and consumers in Lao PDR. Health Policy Plan. 2004;19(6):391-401.

193. Lon C, Tsuyuoka R, Phanouvong S, Nivanna N, Socheat D, Sokhan C, et al. Counterfeit and substandard antimalarial drugs in Cambodia. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2006;100(11):1019-24.

194. Yang D, Plianbangchang P, Visavarungroj N, Rujivipat S. Quality of pharmaceutical items available from drugstores in Phnom Penh, Cambodia. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2004;35:741-7.

195. Khan MH, Okumura J, Sovannarith T, Nivanna N, Nagai H, Taga M, et al. Counterfeit Medicines in Cambodia—Possible Causes. Pharm Res. 2011;28(3):484-9.

196. Khan MH, Okumura J, Sovannarith T, Nivanna N, Akazawa M, Kimura K. Prevalence of counterfeit anthelminthic medicines: a cross-sectional survey in Cambodia. Trop Med Int Health. 2010;15(5):639-44.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

197. Yoshida N, Khan MH, Tabata H, Dararath E, Sovannarith T, Kiet HB, et al. A cross-sectional investigation of the quality of selected medicines in Cambodia in 2010. BMC Pharmacol Toxicol. 2014;15(1):13.

198. Islam MR, Yoshida N, Tsuboi H, Sovannarith T, Dararath E, Kiet HB, et al. Four-year survey of the quality of antimicrobial medicines in Cambodia. Kokusai Hoken Iryo (Journal of International Health). 2017;32(4):233-42.

199. Phanouvong S, Raymond C, Krech L, Dijiba Y, Mam B, Lukulay P, et al. The quality of antimalarial medicines in western Cambodia: a case study along the Thai-Cambodian border. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2013;44(3):349-62.

200. Pincock S. WHO tries to tackle problem of counterfeit medicines in Asia. BMJ. 2003;327(7424):1126.

201. Ongoagchai S, Harun-Or-Rashid M, Sakamoto J. Factors Affecting Drug Quality Problems in Thailand. Qual Assur J. 2011;14(1-2):9-17.

202. Chen C, Lee DS, Hie SL. The impact of pharmacist's counseling on pediatric patients' caregiver's knowledge on epilepsy and its treatment in a tertiary hospital. Int J Clin Pharm. 2013;35(5):829-34.

203. Malek N, Heath CA, Greene J. A review of medication adherence in people with epilepsy. Acta Neurol Scand. 2017;135(5):507-15.

204. Faught E, Duh MS, Weiner JR, Guérin A, Cunnington MC. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: Findings from the RANSOM Study. Neurology. 2008;71(20):1572-8.

205. Couldridge L, Kendall S, March A. A systematic overviewa decade of research'. The information and counselling needs of people with epilepsy. Seizure. 2001;10(8):605-14.

206. Long L, Montouris G. Knowledge of women's issues and epilepsy (KOWIE-II): a survey of health care professionals. Epilepsy Behav. 2005;6(1):90-3.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

207. McAuley JW, Miller MA, Klatte E, Shneker BF. Patients with epilepsy's perception on community pharmacist's current and potential role in their care. Epilepsy Behav. 2009;14(1):141-5.

208. Meinardi H, Scott RA, Reis R, Sander JW. The treatment gap in epilepsy: the current situation and ways forward. Epilepsia. 2001;42(1):136-49.

209. Mac TL, Tran DS, Quet F, Odermatt P, Preux PM, Tan CT. Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. Lancet Neurol. 2007;6(6):533-43.

210. Creese A. Shedding light on medicine prices. Essential Drug Monitor, WHO. 2003;33:13.

211. Risha PG, Shewiyo D, Msami A, Masuki G, Vergote G, Vervaet C, et al. In vitro evaluation of the quality of essential drugs on the Tanzanian market. Trop Med Int Health. 2002;7(8):701-7.

212. Taylor R, Shakoor O, Behrens R, Everard M, Low A, Wangboonskul J, et al. Pharmacopoeial quality of drugs supplied by Nigerian pharmacies. The Lancet. 2001;357(9272):1933-6.

213. Murthy K, Ghebre-Sellassie I. Current perspectives on the dissolution stability of solid oral dosage forms. J Pharm Sci. 1993;82(2):113-26.

214. ASEAN Integration Monitoring Report. Report by the ASEAN Secretariat and the World Bank. 2013. Available on: http://aadcp2.org/wp-content/uploads/AIMR_finalFeb14.pdf (Access date June 2019).

215. Van Minh H, Pocock NS, Chaiyakunapruk N, Chhorvann C, Duc HA, Hanvoravongchai P, et al. Progress toward universal health coverage in ASEAN. Glob Health Action 2014;7(1):25856.

216. The World Bank. DataBank_World Development indicators. 2017. Available on: https://databank.worldbank.org/source/world-development-indicators (access date: April 2020).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

217. Phanphairoj K, Loa R. Comparison of the Determinants of the Health Service System and the Health Status of the People in the Greater Mekong Subregion (GMS). Curr Psychiatry Rev. 2017;13(4):246-51.

218. Ruchiwit M, Pawloski L, Ruchiwit K, Wareenil C. The Relationships between the Internal and External Determinants with Clients' Perceptions of the Health Service System in Thailand. IJEAS. 2011;16(1):19-24.

219. Arunanondchai J, Fink C. Trade in health services in the ASEAN region. Health Promot Int. 2006;21 Suppl 1:59-66.

220. World Health Organization. World Health Statistics 2019: Monitoring health for the SDGs. Available on : https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2019/en/ (Access date : Febuary 2020).

221. Kanchanachitra C, Lindelow M, Johnston T, Hanvoravongchai P, Lorenzo FM, Huong NL, et al. Human resources for health in southeast Asia: shortages, distributional challenges, and international trade in health services. The Lancet. 2011;377(9767):769-81.

222. Tomson G, Paphassarang C, Jönsson K, Houamboun K, Akkhavong K, Wahlström R. Decision-makers and the usefulness of research evidence in policy implementation—a case study from Lao PDR. Soc Sci Med. 2005;61(6):1291-9.

223. Jönsson K, Phoummalaysith B, Wahlström R, Tomson G. Health policy evolution in Lao People's Democratic Republic: context, processes and agency. Health Policy Plan. 2014;30(4):518-27.

224. World Health Organization. The Lao People's Democratic Republic health system review. Health Syst Transit. 2014;4.

225. Paphassarang C, Philavong K, Boupha B, Blas E. Equity, privatization and cost recovery in urban health care: the case of Lao PDR. Health Policy Plan. 2002;17(suppl_1):72-84.

226. Charoenmukayananta S, Sriratanaban J, Hengpraprom S, Trarathep C. Factors influencing decisions of Laotian patients to use health care services in Thailand. 2014;8(5):665.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

227. Anuranga C, Chandrasiri J, Wickramasinghe R, Rannan-Eliya R. Impact of out-of-pocket expenditures on families and barriers to use of maternal and child health services in Cambodia: evidence from the Cambodia socio-economic survey 2007. ADB RETA-6515 country brief series. 2012. Available on: https://www.adb.org/sites/default/files/publication/30151/impact-out-pocket-spending-cambodia.pdf (Access date: March 2019).

228. World Health Organization. Cambodia-WHO country cooperation strategy 2016-2020. 2016. Available on: https://apps.who.int/iris/handle/10665/246102 (Access date: April 2019)

229. National Institute of Statistics Cambodia. Directorate General for Health. Cambodia demographic and health survey 2010. 2011. Available on: https://dhsprogram.com/pubs/pdf/Fr249/Fr249.pdf (Access date: December 2019)

230. Netherlands Embassy in Bangkok. Life Sciences & Healthcare in Cambodia. 2018. Available on: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=17&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi-gaOc-5PlAhUJTBoKHZe2DZ8QFjAQegQIChAJ&url=https%3A%2F%2Fwww.netherlandsworldwide.nl%2Fbinaries%2Fen-nederlandwereldwijd%2Fdocuments%2Fpublications%2F2018%2F10%2F04%2Fhealthcare-cambodia%2FHealthcare.pdf&usg=AOvVaw3D7dnFNFC7aiebSbryeHsL (Access date: October 2019).

231. Thuan NTB, Lofgren C, Lindholm L, Chuc NTK. Choice of healthcare provider following reform in Vietnam. BMC Health Serv Res. 2008;8(1):162.

232. Tuan T, Dung VT, Neu I, Dibley MJ. Comparative quality of private and public health services in rural Vietnam. Health Policy Plan. 2005;20(5):319-27.

233. Le D-C, Kubo T, Fujino Y, Pham T-M, Matsuda S. Health Care System in Vietnam: Current Situation and Challenges. Asian Pac J Dis Manag. 2010;4:23-30.

234. Somanathan A, Dao HL, Tien TV. Integrating the poor into universal health coverage in Vietnam. UNICO Studies Series;No 24 World Bank, Washington DC © World Bank. 2013. Available on: https://openknowledge.worldbank.org/handle/10986/13315 (Access date: February 2019).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

235. Nguyen AT, Knight R, Mant A, Cao QM, Auton M. Medicine prices, availability, and affordability in Vietnam. Southern Med Review. 2009;2(2).

236. Tan C-T. Neurology in Asia. Neurology. 2015;84(6):623-5.

237. The Monthly Index of Medical Specialities. Thailand national list of essential medicines (NLEM). 2018. Available on:https://specialty.mims.com/ViewExtern?resourceUrl=https%3a%2f%2fpubmiddleware.mims.com%2fresource%2fexternal%3fexternalUrl%3dhttps%3a%2f%2fapp.box.com%2fembed%2fs%2fsfdzkoo8mekoxn6ofm5alatu9g11xm3e%26client%3dMIMS+Publication-Topic%26email%3d%26country%3dThailand%26referenceId%3dThailand+National+List+of+Essential+Medicines+(NLEM) (Access date: April 2020).

238. Raja S, Wood SK, de Menil V, Mannarath SC. Mapping mental health finances in Ghana, Uganda, Sri Lanka, India and Lao PDR. Int J Ment Health Syst. 2010;4(1):11.

239. Adamolekun B, Mielke JK, Ball DE. An evaluation of the impact of health worker and patient education on the care and compliance of patients with epilepsy in Zimbabwe. Epilepsia. 1999;40(4):507-11.

240. Bounlu M, Auditeau E, Vorachit S, Chivorakoun P, Souvong V, Sengxeu N, et al. Explanatory factors of adherence to community-based management of epilepsy in Lao PDR. Epilepsy Behav. 2018;88:74-80.

241. Bertrand D, Choulamany C. Mental health situation analysis in Lao People's Democratic republic. 2002. Availability on: http://www.dpiap.org/Resources/pdf/WHO_mental_health_policy_11_05_11.pdf (access date: April 2020).

242. Harimanana A, Clavel S, Chivorakul P, Perez F, Preux PM, Barennes H. Associated factors with adherence to antiepileptic drug in the capital city of Lao PDR. Epilepsy Res. 2013;104(1-2):158-66.

243. Sydara K, Gneunphonsavath S, Wahlström R, Freudenthal S, Houamboun K, Tomson G, et al. Use of traditional medicine in Lao PDR. Complement Ther Med. 2005;13(3):199-205.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

244. Bhalla D, Samleng C, Gérard D, Oum S, Druet-Cabanac M, Preux P-M. Epilepsy in Asia: a Cambodian experience. Neuroepidemiology. 2013;40(4):260-3.

245. Jegannathan B, Kullgren G, Deva P. Mental health services in Cambodia, challenges and opportunities in a post-conflict setting. Asian J Psychiatr. 2015;13:75-80.

246. Daniel M, Elisabeth W. Special Report-Mental Health and Human Rights in Cambodia. Fordham Int Law J. 2017;35(4).

247. Lim S-H, Tan C-T. Training and certification of neurologists in South East Asia. Neurol Asia. 2007;12(1):47-52.

248. Ng CH, Than PT, La CD, Van Than Q, Van Dieu C. The national community mental health care project in Vietnam: a review for future guidance. Australas Psychiatry. 2011;19(2):143-50.

249. Aydemir N, Trung DV, Snape D, Baker GA, Jacoby A, Team CS. Multiple impacts of epilepsy and contributing factors: findings from an ethnographic study in Vietnam. Epilepsy Behav. 2009;16(3):512-20.

250. The ASEAN Secretariat Community Relations Division. ASEAN Common Technical Dossier. 2016. Available on: https://asean.org/storage/2017/03/68.-December-2016-ACTD.pdf (Access date: April 2020).

251. Tongia A. The Drug Regulatory Landscape in the ASEAN Region. Regulatory Affrirs Professionals Society. 2018. Available on: https://wwwrapsorg/news-and-articles/news-articles/2018/1/the-drug-regulatory-landscape-in-the-asean-region (Access date: April 2020).

252. Pharmaphorum. Thailand pharmaceutical market update 2014. Available on: https://pharmaphorum.com/articles/thailand-pharmaceutical-market-update-2014 (Access date: April 2020).

253. Supakankunti S, Janjaroen WS, Tangphao O, Ratanawijitrasin S, Kraipornsak P, Pradithavanij P. Impact of the World Trade Organization TRIPS Agreement on the pharmaceutical industry in Thailand. Bull World Health Organ. 2001;79:461-70.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

254. Food and Drug Department : Law on Drugn and Medical Products (Amended). 2011. Available on: http://wwwfddgovla/download/contents_documents/2019-07-05_100305am_Law%20on%20Medical%20Products%20(Eng)pdf (access date: April 2020).

255. Food and Drug Department of Lao PDR: Drug registration. 2003. Available on: http://wwwfddgovla/download/contents_documents/1469680478Drug%20Registrationpdf (access date: April 2020).

256. Department of Drugs and Food in Cambodia. Pharmaceutical Sector Strategic Plan 2013-2018. 2012. Available on: http://www.haiasiapacific.org/wp-content/uploads/2015/02/CambodiaPSSP2013-2018FinalDraftOct2012.pdf (Access date: April 2020).

257. Medical PB. Cambodia: A Future Emerging Pharmaceutical Market. 2014. Available on: https://www.pacificbridgemedical.com/news-brief/cambodia-a-future-emerging-pharmaceutical-market/ (Access date: April 2020).

258. Netherlands Embassy in Bangkok. Life Sciences & Healthcare in Cambodia. 2018. Available on: https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:LVSma_CT6AkJ:https://www.netherlandsworldwide.nl/binaries/en-nederlandwereldwijd/documents/publications/2018/10/04/healthcare-cambodia/Healthcare.pdf+&cd=1&hl=en&ct=clnk&gl=fr (Access date: April 2020).

259. Sochea MP, O'Connell K. Outlet Survey Kingdom of Cambodia 2011 Survey Report. 2011. Available on: https://marketbookshelf.com/wp-content/uploads/2017/05/outlet-survey-cambodia-2011-report.pdf (Access date: April 2020).

260. Nguyen TA, Vitry A, Roughead EE. Pharmaceutical policy in Vietnam. Pharmaceutical Policy in Countries with Developing Healthcare Systems: Springer; 2017. p. 75-94.

261. Wondemagegnehu E. Counterfeit and substandard drugs in Myanmar and Vietnam. WHO Report WHO/EDM/QSM. 1999;99.

262. Nolintha V. Cities, SEZs and connectivity in major provinces of Laos. Available on: https://www.ide.go.jp/library/English/Publish/Download/Brc/pdf/06_chapter4.pdf (Access date: March 2020).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

263. World Health Organization/Health Action International. Measuring medicine prices, availability, affordability and price components. 2008. Available on: https://www.who.int/medicines/areas/access/OMS_Medicine_prices.pdf (Access date: March 2020).

264. Management Sciences for Health. International drug price indicator guide 2014 Edition. Available on: http://mshpriceguide.org/wp-content/uploads/2016/06/MSH-International-Drug-Price-Indicator-Guide-2014.pdf (Access date: November 2019).

265. Management Sciences for Health. International Medical Products Price Guide 2015 Edition. Available on: http://mshpriceguide.org/wp-content/uploads/2017/04/MSH-2015-International-Medical-Products-Price-Guide.pdf (Access date: November 2019).

266. World Health Organization. ATC/DDD Index 2019. Available on: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (Access date: December 2019).

267. Newton PN, Lee SJ, Goodman C, Fernandez FM, Yeung S, Phanouvong S, et al. Guidelines for field surveys of the quality of medicines: a proposal. PLoS Med. 2009;6(3):e52.

268. Cameron A, Ewen M, Ross-Degnan D, Ball D, Laing R. Medicine prices, availability, and affordability in 36 developing and middle-income countries: a secondary analysis. The lancet. 2009;373(9659):240-9.

269. Parry SJ, Ean N, Sinclair SP, Wilkinson E. Development of mental healthcare in Cambodia: barriers and opportunities. Int J Ment Health Syst. 2020;14(1):53.

270. Bhalla D, Chea K, Hun C, Vannareth M, Huc P, Chan S, et al. Population-based study of epilepsy in Cambodia associated factors, measures of impact, stigma, quality of life, knowledge-attitude-practice, and treatment gap. PLoS One. 2012;7(10):e46296.

271. Barennes H, Tran D-S, Latthaphasavang V, Preux PM, Odermatt P. Epilepsy in Lao PDR: From research to treatment intervention. Neurol Asia. 2008;13(1):27-31.

272. Boumedienne F, Chivorakoun P, Bhalla D, Souvong V, Gérard D, Odermatt P, et al. Épilepsie et visiteurs de santé au Laos : le trait d'union entre les centres de soins et les populations villageoises (Programme DHEVELOP). Rev Epidemiol Sante Publique. 2014;62:S121.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

273. Boumediene F, Chhour C, Chivorakoun P, Souvong V, Odermatt P, Hun C, et al. Community-based management of epilepsy in Southeast Asia: Two intervention strategies in Lao PDR and Cambodia. The Lancet Regional Health - Western Pacific. 2020;4:100042.

274. Stenson B, Syhakhang L, Lundborg CS, Eriksson B. Private pharmacy practice and regulation. Int J Technol Assess Health Care. 2001;17(4):579.

275. Thuy Le M-A, Fong S-L, Lim K-S, Gunadharma S, Sejahtera DP, Visudtibhan A, et al. Underutilization of epilepsy surgery in ASEAN countries. Seizure. 2019;69:51-6.

276. Olofsson S, Sebastian MS, Jegannathan B. Mental health in primary health care in a rural district of Cambodia: a situational analysis. Int J Ment Health Syst. 2018;12(1):7.

277. Bourdier F, Man B, Res P. La circulation non contrôlée des médicaments en Asie du Sud-Est et au Cambodge. L'espace politique. 2014;24(3). Available on: https://journals.openedition.org/espacepolitique/3220 (Access date August 2020).

278. Quet M, Pordié L, Bochaton A, Chantavanich S, Kiatying-Angsulee N, Lamy M, et al. Regulation Multiple: Pharmaceutical Trajectories and Modes of Control in the ASEAN. Sci Technol Soc. 2018;23(3):485-503.

279. Damme WV, Leemput LV, Por I, Hardeman W, Meessen B. Out-of-pocket health expenditure and debt in poor households: evidence from Cambodia. Trop Med Int Health. 2004;9(2):273-80.

280. Ongarora D, Karumbi J, Minnaard W, Abuga K, Okungu V, Kibwage I. Medicine Prices, Availability, and Affordability in Private Health Facilities in Low-Income Settlements in Nairobi County, Kenya. Pharmacy (Basel). 2019;7(2).

281. Cameron A, Hill S, Whyte P, Ramsey S, Hedman L. WHO Guideline on country pharmaceutical pricing policies. 2015. Available on: https://www.who.int/medicines/publications/pharm_guide_country_price_policy/en/ (Access date: March 2019).

282. Shrivastava SR, Shrivastava PS, Ramasamy J. Bridging the epilepsy treatment gap in low- and middle-income nations. J Neurosci Rural Pract. 2016;7(3):475-6.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

283. Pearson H, Fleming T, Chhoun P, Tuot S, Brody C, Yi S. Prevalence of and factors associated with utilization of herbal medicines among outpatients in primary health centers in Cambodia. BMC Complement Altern Med. 2018;18(1):114.

284. Stenson B, Tomson G, Syhakhang L. Pharmaceutical Regulation in Context: The Case of Lao People's Democratic Republic. Health Policy Plan. 1997;12(4):329-40.

285. Verschuere J, Decroo T, Lim D, Kindermans J-M, Nguon C, Huy R, et al. Local constraints to access appropriate malaria treatment in the context of parasite resistance in Cambodia: a qualitative study. Malar J. 2017;16(1):81.

286. Thomas S, Sarma P, Alexander M, Pandit L, Shekhar L, Trivedi C, et al. Economic burden of epilepsy in India. Epilepsia. 2001;42(8):1052-60.

287. Katchanov J, Birbeck GL. Epilepsy care guidelines for low- and middle- income countries: From WHO mental health GAP to national programs. BMC Med. 2012;10(1):107.

288. Gureje O, Chisholm D, Kola L, Lasebikan V, Saxena S. Cost-effectiveness of an essential mental health intervention package in Nigeria. World Psychiatry. 2007;6(1):42-8.

289. Ding D, Hong Z, Chen G-s, Dai X-y, Wu J-z, Wang W-z, et al. Primary care treatment of epilepsy with phenobarbital in rural China: Cost-outcome analysis from the WHO/ILAE/IBE global campaign against epilepsy demonstration project. Epilepsia. 2008;49(3):535-9.

290. Stenson B, Syhakhang L, Eriksson B, Tomson G. Real world pharmacy: assessing the quality of private pharmacy practice in the Lao People’s Democratic Republic. Soc Sci Med. 2001;52(3):393-404.

291. Jost J, Moyano LM, Auditeau E, Boumediene F, Ratsimbazafy V, Preux PM. Interventional programs to improve therapeutic management of people with epilepsy in low- and middle-income countries. Epilepsy Behav. 2018;80:337-45.

292. Chin JH. Epilepsy treatment in sub-Saharan Africa: closing the gap. Afr Health Sci. 2012;12(2):186-92.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

293. Yeung S, Lawford HLS, Tabernero P, Nguon C, van Wyk A, Malik N, et al. Quality of Antimalarials at the Epicenter of Antimalarial Drug Resistance: Results from an Overt and Mystery Client Survey in Cambodia. Am J Trop Med Hyg. 2015;92(6_Suppl):39-50.

294. Petersen A, Held N, Heide L, on behalf of the Difäm EPNMSG. Surveillance for falsified and substandard medicines in Africa and Asia by local organizations using the low-cost GPHF Minilab. PLoS One. 2017;12(9):e0184165.

295. Gong S, Wang Y, Pan X, Zhang L, Huang R, Chen X, et al. The availability and affordability of orphan drugs for rare diseases in China. Orphanet J Rare Dis. 2016;11(1):20.

296. Gray AL. Medicine pricing interventions--the South African experience. Southern Med Review. 2009;2(2).

297. Creese A. Sales taxes on medicines. World Health Organization and Health Action International, Working paper. 2011;5. Available on:https://haiweb.org/wp-content/uploads/2015/08/5_WHOHAI_Policy-Brief_Taxes_2015.pdf (Access date: Jully 2019).

298. Hong R, Them R. Inequality in Access to Health Care in Cambodia: Socioeconomically Disadvantaged Women Giving Birth at Home Assisted by Unskilled Birth Attendants. Asia Pac J Public Health. 2015;27(2):NP1039-NP49.

299. Singh K, Setia RK, Sharma S, Bansal N, Bansal RK, Chaudhary A, et al. Antiepileptic drug prices, availability and affordability in a resource-limited setting. Ann Indian Acad Neurol. 2020.

300. Mani KS, Rangan G, Srinivas HV, Sridharan VS, Subbakrishna DK. Epilepsy control with phenobarbital or phenytoin in rural south India: the Yelandur study. The Lancet. 2001;357(9265):1316-20.

301. Waters H, Hatt L, Peters D. Working with the private sector for child health. Health Policy Plan. 2003;18(2):127-37.

302. Stenson B, Syhakhang L, Stalsby Lundber V, Eriksson B, Tomson G. Randomised trial of private pharmacy and regulation in Laos. Int J Technol Assess Health Care. 2001;17:579-89.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

303. Mohammed Awad Osman A, Esra Abdallah Abdalwahed M, Mohammed N, Kamil Mirghani A. Knowledge of Pharmacists about Anti-epileptic Drugs in a Developing Country. Curr Drug Saf. 2020;15(1):32-7.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexes

Annexe 1. Comité éthique.....205

Annexe 1.1. Comité éthique de RDP Lao.....205

Annexe 1.2. Comité éthique du Cambodge.....206

Annexe 2. Spécifications d'analyse des antiépileptiques.....207

Annexe 2.1. Médicaments à base de carbamazépine.....208

Annexe 2.1.1. Médicaments à base de carbamazépine - comprimé à libération conventionnelle à 200 mg.....208

Annexe 2.1.2. Médicaments à base de carbamazépine - comprimé pelliculé sécable à libération prolongée à 400 mg.....209

Annexe 2.2. Médicaments à base de phénytoïne sodique.....210

Annexe 2.2.1. Médicaments à base de phénytoïne sodique – gélule à 100 mg phénytoïne (Kutoin 100/Cambodge).....210

Annexe 2.2.2. Médicaments à base de phénytoïne sodique – gélule à 100 mg phénytoïne sodique (Ditoin/Laos).....211

Annexe 2.2.3. Médicaments à base de phénytoïne sodique – gélule à libération prolongée à 100 mg phénytoïne sodique (DILANTIN 100/Laos).....212

Annexe 2.2.4. Médicaments à base de phénytoïne – comprimé sécable à croquer à 50 mg phénytoïne (DILANTIN 50 mg/Laos).....213

Annexe 2.2.5. Médicaments à base de phénytoïne – comprimé sécable à 100 mg phénytoïne (Phenhydan/Laos, Di-Hydan/Cambodge).....214

Annexe 2.2.6. Médicaments à base de phénytoïne sodique – comprimé à 100 mg phénytoïne sodique (PHENYTOIN/Cambodge).....215

Annexe 2.3. Médicaments à base de phénobarbital.....216

Annexe 2.3.1. Médicaments à base de phénobarbital – comprimé à 50 mg, 60 mg et 100 mg.....216

Annexe 2.4. Médicaments à base de valproate de sodium.....217

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 2.4.1. Médicaments à base de valproate de sodium – comprimé enrobé gastro-résistant à 200 mg 217
Annexe 2.4.2. Médicaments à base de valproate de sodium – comprimé enrobé gastro-résistant à 500 mg 218
Annexe 2.4.3. Médicaments à base d'acide valproïque/ valproate de sodium – comprimé pelliculé sécable à libération prolongée à 500 mg 219
Annexe 3. Questionnaires.....220
Annexe 3.1. Connaissances concernant l'épilepsie et l'AE.....220
Annexe 3.1.1. Questionnaire en anglais.....220
Annexe 3.1.2. Questionnaire en lao.....220
Annexe 3.2. Connaissances concernant les conditions de stockage.....224
Annexe 3.2.1. Questionnaire en anglais.....224
Annexe 3.2.2. Questionnaire en lao.....225

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 1. Comité éthique

Annexe 1.1. Comité éthique de RDP Lao

Lao People's Democratic Republic
Peace Independence Democracy Unity Prosperity
===== 000 =====

Ministry of Health
National Ethics Committee
for Health Research (NECHR)

No 077 /NECHR
Vientiane Capital 5/9/2017

Approval Notice

Noudy SENGXEU
Email no.dy1990@hotmail.com
Phone: +856 20-55099315

RE: Ethical Approval for Health Research

Title: "EPIDEMIOLOGY OF THE QUALITY OF ANTIEPILEPTIC DRUGS IN LAO PDR"

Dear Noudy SENGXEU,
The National Ethics Committee for Health Research of the Lao People's Democratic Republic have reviewed and approved your research (Submission ID: 2017.71.MP).

Please note the following information about your approved research protocol:

Approval period: August 2017 – August 2018
Approved Subject Enrollment: All sample size available
Sponsor: Foundation Pierre-Fabre
Implementing Panel/Project Investigator: Noudy SENGXEU

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.

Principle Investigator is required to notify the Secretary of the National Ethic Committee for Health Research:

- **Any significant change to the project and the reason for that change, including an indication of ethical implications (if any);**
- **Serious adverse effects on participants and the action taken to address those effects;**
- **Any other unforeseen events or unexpected developments that merit notification;**
- **The inability of the Principal Investigator to continue in that role, or any other change in research personnel involved in the project;**
- **Any expiry of the insurance coverage provided with respect to sponsored clinical trials and proof of re-insurance;**
- **A delay of more than 12 months in the commencement of the project; and,**
- **Termination or closure of the project.**

Additionally, the Principal Investigator is required to submit a progress report on the anniversary of approval and on completion of the project.

President of National Ethics Committee for Health Research

Prof.Dr. Douangdao SOUKALOUN

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 1.2. Comité éthique du Cambodge

ព្រះរាជាណាចក្រកម្ពុជា
KINGDOM OF CAMBODIA
ជាតិ សាសនា ព្រះមហាក្សត្រ
NATION RELIGION KING

ក្រសួងសុខាភិបាល
MINISTRY OF HEALTH
គណៈកម្មាធិការជាតិក្រមសីលធម៌
សម្រាប់ការស្រាវជ្រាវសុខភាពលើសត្វជាប់ឆ្លងមនុស្ស
National Ethics Committee for Health Research

លេខ 131 NECHR

រាជធានីភ្នំពេញ, ថ្ងៃទី 30 ខែ 05 ឆ្នាំ2018

Prof. Chan Samleng

Project: Epidemiology of the quality of Antiepileptic drug in Cambodia

Reference: - Your letter on 11th May 2018
- Your letter received on 23th May 2018
- Report of NECHR's secretaries on 28th May 2018

Dear Prof. Chan Samleng,

I am pleased to notify you that your study protocol entitled "Epidemiology of the quality of Antiepileptic drug in Cambodia" has been approved by National Ethic Committee for Health Research (NECHR). This approval is valid for twelve months after the approval date.

The Principal Investigator of the project shall submit following document to the committee's secretariat at the National Institute of Public Health at at #80 Samdach Penn Nouth Blvd, Sangkat Boeungkok 2, Khan Tuol Kork, Phnom Penh. (Tel: 855-23-880345, Fax: 855-23-881949):

- Annual progress report
- Final scientific report
- Patient/participant feedback (if any)
- Analyzing serious adverse events report (if applicable)

The Principal Investigator should be aware that there might be site monitoring visits at any time from NECHR team during the project implementation and should provide full cooperation to the team.

Regards,

Chairman

Prof. ENG HUOT

Lot #80, Samdach Penn Nouth Blvd (289), Sangkat Boeungkok2, Khan Tuol Kork, Phnom Penh, Cambodia. Tel: (855-23) 880 345, Mobile Phone: (855-12) 280 790, (855-12) 642 442

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 2. Spécifications d'analyse des antiépileptiques

Les spécifications pour le contrôle des échantillons sont présentées pour chaque type de médicament et reposent sur des référentiels internationaux (pharmacopée britannique (BP), pharmacopée américaine (USP), pharmacopée japonaise (JP) et pharmacopée européenne (Ph. Eur.), ainsi que selon les monographies fabricant disponibles (valproate de sodium). Ces spécifications comportent la liste d'analyses avec leurs critères d'acceptation que nous avons retenue pour évaluer la qualité du médicament. Les réactifs et les substances de référence sont de la qualité indiqués dans chaque spécification.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 2.1. Médicaments à base de carbamazépine

Annexe 2.1.1. Médicaments à base de carbamazépine - comprimé à libération conventionnelle à 200 mg

1. Référentiels

- Monographie « Carbamazepine Tablets » USP 41 (dates de validité : 1/12/2016-30/04/2020),
- Ch. 2.9.5 « Uniformité de masse des préparations unidoses » 01/2008 :20905 Ph. Eur.

2. Spécification de contrôle

Analyses	Méthode	Critères d'acceptation
Identification B.	<621>	Temps de rétention du pic majoritaire dans la solution à examiner correspond à celui de la solution témoin (cf. Dosage)
Dosage de la carbamazepine	<621>	92,0-108,0 % par rapport à la teneur indiquée sur l'étiquetage (200 mg)
Test de dissolution	<711>, test 2	cf. Table 2 de la monographie A 15 min. : 45-75 % A 60 min. : > 75 %
Impuretés organiques	<711> *	cf. Table 3 de la monographie
Uniformité de masse	2.9.5 Ph. Eur.	cf. Tableau 2.9.5.-1 Ecarts limites de la masse moyenne : ±7,5 %. 2 unités au max. peuvent s'écarter de ces limites mais aucune ne peut s'écarter de ±15 %

- La procédure a été optimisée afin de raccourcir le temps d'analyse (gradient jusqu'à 30 min, débit : 1,2 mL/min), T °C : 30 °C, améliorer la rapport S/N des impuretés (longueur d'onde 256 nm). La procédure a été validée (selon les recommandations ICH QR2 et sur la base du profil d'exactitude) et les exigences de conformité du système sont satisfaites.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 2.1.2. Médicaments à base de carbamazépine - comprimé pelliculé sécable à libération prolongée à 400 mg

1. Référentiels

- Monographie « Carbamazepine Extended-Release Tablets » USP 41 (dates de validité : 1/12/2014-30/04/2020)
- Monographie « Comprimés » 01/2018:0478 Ph. Eur.
- Ch. 2.9.5 « Uniformité de masse des préparations unidoses » 01/2008:20905 Ph. Eur
- Ch. 2.9.1 « Désagrégation des comprimés et des capsules » 01/2020:20901 Ph. Eur.
- Essai de dissolution non réalisé pour des raisons techniques

2. Spécification de contrôle

Analyses	Méthode	Critères d'acceptation
Identification B.	<621> USP	Temps de rétention du pic majoritaire dans la solution à examiner correspond à celui de la solution témoin (cf. Dosage)
Dosage de la carbamazepine	<621> USP	90,0-110,0 % par rapport à la teneur indiquée sur l'étiquetage (400 mg)
Impuretés organiques	<711> - Procédure 1	Impuretés non spécifiées ≤0,2 % Total des impuretés ≤<0,5 %
Uniformité de masse	2.9.5. Ph. Eur.	Cf. Tableau 2.9.5.-1 Ecarts limites de la masse moyenne : ±5 %. 2 unités au max. peuvent s'écarter de ces limites mais aucune ne peut s'écarter de ±10 %
Test de sécabilité	Monographie « Comprimés » Ph. Eur. (Production)	Masse individuelle des fractions : 85-115 % de la masse moyenne 1 fraction peut s'écarter en dehors des limites mais au max 75 et 125 %
Test de désagrégation	2.9.1. Ph. Eur. Essai A.	Temps de désagrégation de 6 comprimés pelliculés : max. 30 min

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 2.2. Médicaments à base de phénytoïne sodique

Annexe 2.2.1. Médicaments à base de phénytoïne sodique – gélule à 100 mg phénytoïne (Kutoin 100/Cambodge)

1. Référentiels

- Monographie « Extended Phenytoin Sodium Capsules » USP 41 (dates de validité : 1/08/2017 – 30/04/2020)
- Monographie « Gélules » 04/2018:0016 Ph. Eur.
- Ch. 2.9.5 « Uniformité de masse des préparations unidoses » 01/2008:20905 Ph. Eur.
- Ch. 2.9.3 « Essai de dissolution des formes solides » 01/2016 :20903 Ph. Eur.

2. Spécification de contrôle

Analyses	Méthode	Critères d'acceptation
Identification B.	<621> USP	Temps de rétention du pic majoritaire dans la solution à examiner correspond à celui de la solution témoin (cf. Dosage)
Dosage de la phénytoine	<621> USP	95,0-105,0 % par rapport à la teneur indiquée sur l'étiquetage exprimée en phénytoïne
Uniformité de masse	2.9.5. Ph. Eur.	Cf. Tableau 2.9.5.-1 Ecarts limites de la masse moyenne : ±10 %. 2 unités au max. peuvent s'écarter de ces limites mais aucune ne peut s'écarter de ±20 %
Test de dissolution	2.9.3. Ph. Eur. - Appareil 1	≥ 75 % à 30 min. niveau L1 (6 unités) ≥ 70 % niveau L2 (moyenne de 12 unités, chaque unité > 55 %)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 2.2.2. Médicaments à base de phénytoïne sodique – gélule à 100 mg phénytoïne sodique (Ditoin/Laos)

1. Référentiels

- Monographie « Phenytoin Capsules » BP 2017
- Monographie « Gélules » 04/2018:0016 Ph. Eur.
- Ch. 2.9.5 « Uniformité de masse des préparations unidoses » 01/2008:20905 Ph. Eur.
- Ch. 2.9.3 « Essai de dissolution des formes solides » 01/2016 :20903 Ph. Eur.

2. Spécification de contrôle

Analyses	Méthode	Critères d'acceptation
Identification	BP	Temps de rétention du pic majoritaire dans la solution à examiner correspond à celui de la solution témoin (cf. Dosage)
Dosage de la phénytoine sodique	BP	92,0-108,0 % par rapport à la teneur indiquée sur l'étiquetage exprimée en phénytoïne sodique
Uniformité de masse	2.9.5. Ph. Eur.	Cf. Tableau 2.9.5.-1 Ecarts limites de la masse moyenne : ±10 %. 2 unités au max. peuvent s'écarter de ces limites mais aucune ne peut s'écarter de ±20 %
Test de dissolution	2.9.3. Ph. Eur. – Appareil 1	≥ 75 % à 30 min. niveau L1 (6 unités) ≥ 70 % niveau L2 (moyenne de 12 unités, chaque unité > 55 %)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 2.2.3. Médicaments à base de phénytoïne sodique – gélule à libération prolongée à 100 mg phénytoïne sodique (DILANTIN 100/Laos)

1. Référentiels

- Monographie « Extended Phenytoin Sodium Capsules » USP 41 (dates de validité : 1/08/2017 – 30/04/2020)
- Ch. 2.9.5 « Uniformité de masse des préparations unidoses » 01/2008:20905 Ph. Eur

2. Spécification de contrôle

Analyses	Méthode	Critères d'acceptation
Identification	<621> USP	Temps de rétention du pic majoritaire dans la solution à examiner correspond à celui de la solution témoin (cf. Dosage)
Dosage de la phénytoine sodique	<621> USP	95,0-105,0 % par rapport à la teneur indiquée sur l'étiquetage exprimée en phénytoïne sodique
Uniformité de masse	2.9.5. Ph. Eur.	Cf. Tableau 2.9.5.-1 Ecarts limites de la masse moyenne : ±10 %. 2 unités au max. peuvent s'écarter de ces limites mais aucune ne peut s'écarter de ±20 %
Test de dissolution	<711> USP – Appareil 1	Cf. monographie

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 2.2.4. Médicaments à base de phénytoïne – comprimé sécable à croquer à 50 mg phénytoïne (DILANTIN 50 mg/Laos)

1. Référentiels

- Monographie « Phenytoin Tablets » p. 1397 JP XVII
- Monographie « Comprimés » 01/2018:0478 Ph. Eur.
- Ch. 2.9.5 « Uniformité de masse des préparations unidoses » 01/2008 :20905 Ph. Eur.
- Ch. 2.9.3 « Essai de dissolution des formes solides » 01/2016 :20903 Ph. Eur.

2. Spécification de contrôle

Analyses	Méthode	Critères d'acceptation
Identification	<621> USP	Temps de rétention du pic majoritaire dans la solution à examiner correspond à celui de la solution témoin (cf. Dosage)
Dosage de la phénytoine	Monographie JP <2.01>	92,0-108,,0 % par rapport à la teneur indiquée sur l'étiquetage (phénytoïne)
Uniformité de masse	2.9.5. Ph. Eur.	Cf. Tableau 2.9.5.-1 Ecarts limites de la masse moyenne : ±10 % 2 unités au max. peuvent s'écarter de ces limites mais aucune ne peut s'écarter de ±20 %
Test de sécabilité	Monographie « Comprimés » Ph. Eur. (Production)	Masse individuelle des fractions : 85-115 % de la masse moyenne 1 fraction peut s'écarter en dehors des limites mais au max 75 et 125 %
Test de dissolution	2.9.3. Ph. Eur. - Appareil 2	60-85 % à 15 min. ≥75 % à 30 min.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 2.2.5. Médicaments à base de phénytoïne – comprimé sécable à 100 mg phénytoïne (Phenhydan/Laos, Di-Hydan/Cambodge)

1. Référentiels

- Monographies « Phenytoin Tablets » p. 1397 et « Phenytoin » p. 1396 - JP XVII
- Monographie « Comprimés » 01/2018:0478 Ph. Eur.
- Ch. 2.9.5 « Uniformité de masse des préparations unidoses » 01/2008 :20905 Ph. Eur.
- Ch. 2.9.3 « Essai de dissolution des formes solides » 01/2016 :20903 Ph. Eur.

2. Spécification de contrôle

Analyses	Méthode	Critères d'acceptation
Identification	Monographie JP : -réactions chimiques monographie "Phenytoin", JP XVII, réactions (1),(2),(3)	- Réactions chimiques positives -Temps de rétention du pic majoritaire dans la solution à examiner correspond à celui de la solution témoin (cf. Dosage)
Dosage de la phénytoine	Monographie JP <2.01>	92,0-108,0 % par rapport à la teneur indiquée sur l'étiquetage (phénytoïne)
Uniformité de masse	2.9.5. Ph. Eur.	Cf. Tableau 2.9.5.-1 Ecarts limites de la masse moyenne : ±10 %. 2 unités au max. peuvent s'écarter de ces limites mais aucune ne peut s'écarter de ±20 %
Test de sécabilité	« Comprimés » Ph. Eur. (Production)	Masse individuelle des fractions : 85-115 % de la masse moyenne 1 fraction peut s'écarter en dehors des limites mais au max 75 et 125 %
Test de dissolution	2.9.3. Ph. Eur. - Appareil 2	60-85 % à 15 min. ≥75 % à 30 min.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 2.2.6. Médicaments à base de phénytoïne sodique – comprimé à 100 mg phénytoïne sodique (PHENYTOIN/Cambodge)

1. Référentiels

- Monographies « Phenytoin Tablets » p. 1397 et « Phenytoin » p. 1396 - JP XVII
- Monographie « Comprimés » 01/2018:0478 Ph. Eur.
- Ch. 2.9.5 « Uniformité de masse des préparations unidoses » 01/2008 :20905 Ph. Eur.
- Ch. 2.9.3. « Essai de dissolution des formes solides » 01/2016:20903 Ph. Eur.

2. Spécification de contrôle

Analyses	Méthode	Critères d'acceptation
Identification	Monographie JP : -réactions chimiques monographie "Phenytoin", JP XVII, réactions (1),(2),(3)	- Réactions chimiques positives -Temps de rétention du pic majoritaire dans la solution à examiner correspond à celui de la solution témoin (cf. Dosage)
Uniformité de masse	2.9.5. Ph. Eur.	Cf. Tableau 2.9.5.-1 Ecarts limites de la masse moyenne : ±10 %. 2 unités au max. peuvent s'écarter de ces limites mais aucune ne peut s'écarter de ±20 %
Dosage de la phénytoine sodique	Monographie JP <2.01>	92,0-108,0 % par rapport à la teneur indiquée sur l'étiquetage (phénytoine sodique)
Test de dissolution	2.9.3. Ph. Eur. - Appareil 2	60-85 % à 15 min. ≥75 % à 30 min.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 2.3. Médicaments à base de phénobarbital

Annexe 2.3.1. Médicaments à base de phénobarbital – comprimé à 50 mg, 60 mg et 100 mg

1. Référentiels

- Monographie « Phenobarbital Tablets » Pharmacopeial Forum: Volume No. 45(5)
- Ch. 2.9.5 « Uniformité de masse des préparations unidoses » 01/2008 :20905 Ph. Eur.

2. Spécification de contrôle

Analyses	Méthode	Critères d'acceptation
Identification	<621> USP	-Temps de rétention du pic majoritaire dans la solution à examiner correspond à celui de la solution témoin (cf. Dosage)
Uniformité de masse	2.9.5. Ph. Eur.	**Phénobarbital 50 mg et 60 mg** : Écart limite de la masse moyenne : ±10 % et au maximum 2 unités peuvent être > 10 % ou < -10 %, mais ils doivent être ≤ 20 % et ≥ -20 %. **Phénobarbital 100 mg :** : Écart limite de la masse moyenne : ±7,5 %, et au maximum 2 unités peuvent être > 7,5 % ou < -7,5 %, mais ils doivent être ≤ 15% et ≥ -15%.
Dosage du phénobarbital	<621> USP	90,0-110,0 % par rapport à la teneur indiquée sur l'étiquetage
Test de dissolution	<911> USP - Appareil 2 UV 240 nm	≥ 80 % à 45 min.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 2.4. Médicaments à base de valproate de sodium

Annexe 2.4.1. Médicaments à base de valproate de sodium – comprimé enrobé gastro-résistant à 200 mg

1. ***Référentiels***

- Monographie fabricant

2. ***Spécification de contrôle***

Analyses	Méthode	Critères d'acceptation
Identification	2.2.29 Ph. Eur.	Temps de rétention du pic majoritaire dans la solution à examiner correspond à celui de la solution témoin (cf. Dosage)
Uniformité de masse	2.9.5. Ph. Eur.	Cf. Tableau 2.9.5.-1 Ecarts limites de la masse moyenne : ±7,5 %. 2 unités au max. peuvent s'écarter de ces limites mais aucune ne peut s'écarter de ±15 %
Dosage du valproate de sodium	2.2.29 Ph. Eur.	95,0-105,0 % par rapport à la teneur indiquée sur l'étiquetage
Test de dissolution	2.9.3. Ph. Eur. - Appareil 2	≤ 10 % à 120 min. en milieu acide ≥ 80 % à 60 min. en milieu tamponné
Test de désagrégation	2.9.1. Ph. Eur.	Résistance : ≥ 120 min. en milieu acide Désagrégation : ≤ 60 % en milieu tamponné

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 2.4.2. Médicaments à base de valproate de sodium – comprimé enrobé gastro-résistant à 500 mg

1. ***Référentiels***

- Monographie fabricant

2. ***Spécification de contrôle***

Analyses	Méthode	Critères d'acceptation
Identification	2.2.29 Ph. Eur.	Temps de rétention du pic majoritaire dans la solution à examiner correspond à celui de la solution témoin (cf. Dosage)
Uniformité de masse	2.9.5. Ph. Eur.	Cf. Tableau 2.9.5.-1 Ecarts limites de la masse moyenne : ±5 %. 2 unités au max. peuvent s'écarter de ces limites mais aucune ne peut s'écarter de ±10 %
Dosage du valproate de sodium	2.2.29 Ph. Eur.	95,0-105,0 % par rapport à la teneur indiquée sur l'étiquetage
Test de dissolution	2.9.3. Ph. Eur. - Appareil 2	≤ 10 % à 120 min. en milieu acide ≥ 80 % à 60 min. en milieu tamponné
Test de désagrégation	2.9.1. Ph. Eur.	Résistance : ≥ 120 min. en milieu acide Désagrégation : ≤ 60 % en milieu tamponné

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 2.4.3. Médicaments à base d'acide valproïque/ valproate de sodium – comprimé pelliculé sécable à libération prolongée à 500 mg

1. ***Référentiels***

- Monographie fabricant

2. ***Spécification de contrôle***

Analyses	Méthode	Critères d'acceptation
Identification	2.2.29 Ph. Eur.	Temps de rétention du pic majoritaire dans la solution à examiner correspond à celui de la solution témoin (cf. Dosage)
Uniformité de masse	2.9.5. Ph. Eur.	Cf. Tableau 2.9.5.-1 Ecarts limites de la masse moyenne : ±5 %. 2 unités au max. peuvent s'écarter de ces limites mais aucune ne peut s'écarter de ±10 %
Dosage du valproate de sodium	2.2.29 Ph. Eur.	95,0-105,0 % par rapport à la teneur indiquée sur l'étiquetage
Test de dissolution	2.9.3. Ph. Eur. - Appareil 2	- à 1 h : 10-30 % - à 3 h : 30-50 % - à 6 h : 50-70 %
Test de désagrégation	2.9.1. Ph. Eur.	Résistance : ≥ 120 min. en milieu acide Désagrégation : ≤ 60 % en milieu tamponné
Test de sécabilité	(0478) Ph. Eur.	Masse individuelle des fractions : 85-115 % de la masse moyenne 1 fraction peut s'écarter en dehors des limites mais au max 75 et 125 %

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 3. Questionnaires

Annexe 3.1. Connaissances concernant l'épilepsie et l'AE

Annexe 3.1.1. Questionnaire en anglais

Le questionnaire concernant l'épilepsie et l'AE la version anglaise a été présentée dans l'information complémentaire de l'article 3.

Annexe 3.1.2. Questionnaire en lao

A) ປະຫວັດສ່ວນຕົວ
1) ອາຍຸ ……..ປີ
2) ປະສົບການການເຮັດວຽກໃນຮ້ານຂາຍຢາ, ຄົຣນິກ ຫຼື ໂຮງໝໍ? ……..ປີ
3) ທ່ານແມ່ນ (ເລືອກພຽງຄຳຕອບດຽວ) : ☐ 1. ແພດທົ່ວໄປ ປະລິນຍາຕີ (6 ປີ) ☐ 2. ເພສັຊກອນ (5 ປີ) ☐ 3. ພະຍາບານ ☐ 4. ອື່ນໆ: ……
4) ທ່ານເຄີຍໄດ້ເຮັດວຽກທີ່ກ່ຽວຂ້ອງກັບພະຍາດ ຊັກບ້າໝູ ຫຼື ເອປີເລັບຊີ (Epilepsy) ບໍ່? ☐ 1. ເຄີຍ ☐ 2. ບໍ່ເຄີຍ ຖ້າບໍ່ ໃຫ້ຂ້າມໄປຂໍ້ 6a) 4.1) ຈຳນວນປີຂອງປະສົບການເຮັດວຽກທີ່ກ່ຽວຂ້ອງກັບ ພະຍາດ ຊັກບ້າໝູ ຫຼື ເອປີເລັບຊີ (Epilepsy) ……..ປີ
5) ທ່ານເຄີຍມີຄົນເຈັບທີ່ເປັນພະຍາດ ຊັກບ້າໝູ ຫຼື ເອປີເລັບຊີ (Epilepsy) ມາຊື້ຢາໃນບ່ອນເຮັດວຽກຂອງທ່ານບໍ່ ? ☐ 1. ເຄີຍ ☐ 2. ບໍ່ເຄີຍ ຖ້າບໍ່ ໃຫ້ຂ້າມໄປຂໍ້ 6) ຖ້າຕອບວ່າເຄີຍ, ທ່ານສາມາດລະບຸໄດ້ບໍ່ວ່າຈັກຄົນ ຫຼື ຈັກຄັ້ງຕໍ່ເດືອນ ຫຼື ຈັກຄັ້ງຕໍ່ປີ? …….……
B) ຄວາມຮູ້ທົ່ວໄປກ່ຽວກັບພະຍາດ Epilepsy
6) ທ່ານເຄີຍໄດ້ຍິນ ຫຼື ຮູ້ຈັກພະຍາດທີ່ຊື່ວ່າ "ເອປີເລັບຊີ (Epilepsy)" ບໍ່? ☐ 1.ຮູ້ ☐ 2.ບໍ່ຮູ້
7) ຖ້າ ຕອບວ່າຮູ້ ໃນຄຳຖາມຂໍ້ທີ່ 6) ທ່ານໄດ້ຮັບຂໍ້ມູນກ່ຽວກັບພະຍາດນີ້ມາແຕ່ໃສ? (ໜຶ່ງ ຫຼື ຫຼາຍຄຳຕອບ) ☐ 1. ໂດຍການສຶກສາໃນໂຮງຮຽນ ຫຼື ມະຫາໄລ ☐ 2. ຄອບຄົວ, ໝູ່ເພື່ອນ ☐ 3. ສື່ມວນຊົນ (ທໍລະທັດ, ວິທະຍຸ), ໃບໂຄສະນາຂອງທ່ານໝໍ/ວິທະຍາສາດ ☐ 4. ໄດ້ຂໍ້ມູນຈາກຄົນເຈັບເອປີເລັບຊີ ☐ 5. ອື່ນໆ ……
8) ທ່ານເຄີຍເຫັນຄົນເກີດອາການຊັກຈາກພະຍາດ ຊັກບ້າໝູ ຫຼື ເອປີເລັບຊີ (Epilepsy) ບໍ່? ☐ 1. ເຄີຍ ☐ 2.ບໍ່ເຄີຍ

Licence CC BY-NC-ND 3.0

9) ໃນຄວາມຄິດຂອງທ່ານ, ພະຍາດ ຊັກບ້າໝູ ຫຼື ເອປີເລັບຊີ (Epilepsy) ແມ່ນພະຍາດທີ່

a. ພະຍາດຕິດຕໍ່ ☐ 1.ຖືກ ☐ 2.ຜິດ ☐ 3.ບໍ່ຮູ້

b. ສາມາດປິ່ນປົວໃຫ້ເຊົາຂາດໄດ້ ☐ 1.ຖືກ ☐ 2.ຜິດ ☐ 3.ບໍ່ຮູ້

c. ພະຍາດຂອງລະບົບປະສາດ ☐ 1.ຖືກ ☐ 2.ຜິດ ☐ 3.ບໍ່ຮູ້

10) ໃນຄວາມຄິດຂອງທ່ານ, ພະຍາດ ຊັກບ້າໝູ ຫຼື ເອປີເລັບຊີ ເອປີເລັບຊີ (Epilepsy) ຫຼື ຊັກບ້າໝູ ຈະຕ້ອງໄດ້ຮັບການປິ່ນປົວໃນໄລຍະຍາວບໍ່ ? ☐ 1.ຖືກ ☐ 2.ຜິດ ☐ 3.ບໍ່ຮູ້

11) ທ່ານຄິດວ່າ ຄົນເຈັບສາມາດເສຍຊີວິດເນື່ອງຈາກ ພະຍາດ ຊັກບ້າໝູ ຫຼື ເອປີເລັບຊີ (Epilepsy) ບໍ່ ?

☐ 1.ເສຍຊີວິດ ☐ 2. ບໍເສຍຊີວິດ ☐ 3.ບໍ່ຮູ້

ຖ້າ ຕອບວ່າເສຍຊີວິດ ໃນຄຳຖາມຂໍ້ທີ່ 11), ຈົ່ງອະທິບາຍ :

……

……

12) ໃນຄວາມຄິດຂອງທ່ານ, ສາເຫດຕົ້ນຕໍຂອງພະຍາດນີ້ແມ່ນມາຈາກ (ໜຶ່ງ ຫຼື ຫຼາຍຄຳຕອບ):

☐ 1. ສະໝອງຖືກກະທົບ

☐ 2. ພະຍາດແມ່ທ້ອງໂຕແປ (Cysticercosis)

☐ 3. ພະຍາດທາງກຳມະພັນ

☐ 4. ບໍ່ຮູ້ສາເຫດ

☐ 5. ເກີດຈາກສິ່ງເໜືອທຳມະຊາດ

☐ 6. ບໍ່ຮູ້

☐ 7. ອື່ນໆ: ……

13) ໃນຄວາມຄິດຂອງທ່ານ, ຄົນເຈັບພະຍາດ ຊັກບ້າໝູ ຫຼື ເອປີເລັບຊີ (Epilepsy) ທຸກຄົນມີອາການຄືກັນໝົດບໍ່ ?

☐ 1. ແມ່ນ ☐ 2. ບໍ່ແມ່ນ ☐ 3.ບໍ່ຮູ້

13.1) ຖ້າ ຕອບວ່າແມ່ນ ໃນຄຳຖາມຂໍ້ທີ່ 13) ຊັກບ້າໝູ ອາການສາມາດສະແດງອອກໃນຮູບແບບຂອງ :

……

……

14) ໃນຄວາມຄິດຂອງທ່ານ, ເພື່ອບົ່ງມະຕິພະຍາດ ຊັກບ້າໝູ ຫຼື ເອປີເລັບຊີ (Epilepsy) ຈະຕ້ອງໃຊ້ການກວດສອບດ້ານໃດແດ່? (ໜຶ່ງ ຫຼື ຫຼາຍຄຳຕອບ) :

☐ 1. Electroencephalogram (EEG)

☐ 2. X-ray

☐ 3. Computerized tomography/magnetic resonance imaging (MRI)

☐ 4. ກວດເລືອດ

☐ 5. ອື່ນໆ:……

☐ 6. ບໍ່ຮູ້

Licence CC BY-NC-ND 3.0

C) ANTI-EPILEPTIC DRUGS

15) ທ່ານຮູ້ຈັກ ໝວດຢາ ຕ້ານອາການຊັກບ້າໝູ (Antiepileptic drugs) ບໍ່?

☐ 1.ຮູ້ ☐ 2.ບໍ່ຮູ້

ຖ້າ ຕອບວ່າຮູ້ ແມ່ນມີໂຕຢາໃດແດ່ທີ່ຢູ່ໃນໝວດໝວດຢາ ຕ້ານອາການຊັກບ້າໝູ (Antiepileptic drugs) ? (ໜຶ່ງ ຫຼື ຫຼາຍຄຳຕອບ):

☐ 1. indinavir ☐ 2. Phenobarbital

☐ 4. Carbamazepine ☐ 5. Theophylline

☐ 6. Imipramine ☐ 7. Phenytoine

☐ 8. Valproic acid

16) ໃນຄວາມຄິດຂອງທ່ານ, ເຮົາສາມາດໃຫ້ຢາ ໃນໝວດຢາ ຕ້ານອາການຊັກບ້າໝູ (Antiepileptic drugs) ຕົວ ໃດກໍ່ໄດ້ໂດຍບໍ່ຄຳນຶງເຖິງຊະນິດຂອງ ຊັກບ້າໝູ ຫຼື ເອປີເລັບຊີ (Epilepsy) ບໍ່ ?

☐ 1.ແມ່ນ ☐ 2.ບໍ່ແມ່ນ ☐ 3.ບໍ່ຮູ້

17) ໃນຄວາມຄິດຂອງທ່ານ, ຄົນເຈັບທຸກຄົນທີ່ເລີ່ມກິນຢານີ້ແລ້ວຈຳເປັນຕ້ອງກິນໄປຕະຫຼອດຊີວິດບໍ່?

☐ 1.ແມ່ນ ☐ 2.ບໍ່ແມ່ນ ☐ 3.ບໍ່ຮູ້

18) ໃນຄວາມຄິດຂອງທ່ານ, ຄົນເຈັບຜູ້ຍິງທີ່ເປັນພະຍາດ ຊັກບ້າໝູ ຫຼື ເອປີເລັບຊີ (Epilepsy) ຄວນຢຸດການນຳ ໃຊ້ຢາຂອງພວກເຂົາຖ້າພວກເຂົາຖືພາບໍ່?

☐ 1.ຢຸດ ☐ 2.ບໍ່ຢຸດ ☐ 3.ບໍ່ຮູ້

19) ໃນຄວາມຄິດຂອງທ່ານ, ການໃຊ້ ຢາຕ້ານອາການຊັກບ້າໝູ (Antiepileptic drugs) ພ້ອມກັບການໃຊ້ຢາເມັດ ຄຸມກຳເນີດ ອາດເຮັດໃຫ້ເກີດປະຕິກິລິ ຍາຕໍ່ກັນຂອງຢາບໍ່ (drug interaction)?

☐ 1.ເກີດ ☐ 2.ບໍ່ເກີດ ☐ 3.ບໍ່ຮູ້

ຖ້າຕອບວ່າເກີດ ແມ່ນຈະເກີດຫຍັງຂຶ້ນ?

……

20) ໃນຄວາມຄິດຂອງທ່ານ, ຕ້ານອາການຊັກບ້າໝູ (Antiepileptic drugs) (ໜຶ່ງ ຫຼື ຫຼາຍຄຳຕອບ):

☐ 1. ຄວນຈະຮັບປະທານທຸກມື້

☐ 2. ຄວນຈະຮັບປະທານສະເພາະແຕ່ເວລາມີອາການຊັກ

☐ 3. ບໍ່ຮູ້

21) ທ່ານຮູ້ຈັກຜົນຂ້າງຄຽງທີ່ສາມາດເກີດຂຶ້ນໃນຄົນເຈັບທີ່ໃຊ້ຢາ Phenobarbital ບໍ່ ?

☐ 1.ຮູ້ ☐ 2.ບໍ່ຮູ້

ຖ້າ ຕອບວ່າຮູ້ ກະລຸນາອະທິບາຍຜົນຂາງຄຽງທີ່ສາມາດເກີດຂຶ້ນກັບຄົນເຈັບ ……

22) ທ່ານຮູ້ຈັກຜົນຂ້າງຄຽງທີ່ສາມາດເກີດຂຶ້ນໃນຄົນເຈັບທີ່ໃຊ້ຢາ Phenytoin ບໍ່ ?

☐ 1.ຮູ້ ☐ 2.ບໍ່ຮູ້

ຖ້າ ຕອບວ່າຮູ້ ກະລຸນາອະທິບາຍຜົນຂາງຄຽງທີ່ສາມາດເກີດຂຶ້ນກັບຄົນເຈັບ ……

Licence CC BY-NC-ND 3.0

23) ທ່ານຮູ້ຈັກຜົນຂ້າງຄຽງທີ່ສາມາດເກີດຂຶ້ນໃນຄົນເຈັບທີ່ໃຊ້ຢາ Carbamazepine ບໍ່ ?

☐ 1.ຮູ້ ☐ 2.ບໍ່ຮູ້

ຖ້າ ຕອບວ່າຮູ້ ກະລຸນາອະທິບາຍຜົນຂາງຄຽງທີ່ສາມາດເກີດຂຶ້ນກັບຄົນເຈັບ .....

24) ທ່ານຮູ້ຈັກຜົນຂ້າງຄຽງທີ່ສາມາດເກີດຂຶ້ນໃນຄົນເຈັບທີ່ໃຊ້ຢາ Sodium valproate ບໍ່ ?

☐ 1.ຮູ້ ☐ 2.ບໍ່ຮູ້

ຖ້າ ຕອບວ່າຮູ້ ກະລຸນາອະທິບາຍຜົນຂາງຄຽງທີ່ສາມາດເກີດຂຶ້ນກັບຄົນເຈັບ .....

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Connaissances concernant les conditions de stockage

Annexe 3.1.3. Questionnaire en anglais

STORAGE AT THE DELIVERY STRUCTURE
1) are the stored AEDs in this structure in a visible place for the patient? ☐ 1.Yes ☐ 2.No
2) are the AEDs exposed to:
a. Direct sunlight ☐ 1.Yes ☐ 2.No
b. Wind ☐ 1.Yes ☐ 2.No
c. Rain ☐ 1.Yes ☐ 2.No
d. Dust ☐ 1.Yes ☐ 2.No
e. Humidity (marks of moisture, mildew, water leak, etc.) ☐ 1.Yes ☐ 2.No
3) Does in the storage location exist an air-conditioning? ☐ 1.Yes ☐ 2.No
4) If yes to the question 7a), is the air conditioning turned on:
a. Only on opening period of the structure ☐ 1.Yes ☐ 2.No
b. Every time ☐ 1.Yes ☐ 2.No
c. Sometime ☐ 1.Yes ☐ 2.No
d. Never ☐ 1.Yes ☐ 2.No

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 3.1.4. Questionnaire en lao

STORAGE AT THE DELIVERY STRUCTURE		
1) ໃນໂຄງສ້າງການແຈກຢາຍຢາຂອງທ່ານມີ ຢາ ຕ້ານອາການຊັກ (Antiepileptic drugs) ບໍ່?		
☐ 1. ມີ	☐ 2. ບໍ່ມີ	
2) ຢາ ຕ້ານອາການຊັກ (AEDs) ສາມາດສໍາຜັດກັບ:		
a. ຖືກແສງໂດຍກົງ	☐ 1. ແມ່ນ	☐ 2. ບໍ່ແມ່ນ
b. ຖືກລົມ	☐ 1. ແມ່ນ	☐ 2. ບໍ່ແມ່ນ
c. ຖືກຝົນ	☐ 1. ແມ່ນ	☐ 2. ບໍ່ແມ່ນ
d. ຖືກຝຸ່ນ	☐ 1. ແມ່ນ	☐ 2. ບໍ່ແມ່ນ
e. ຄວາມຊຸ່ມ (ເຄື່ອງໝາຍຂອງຄວາມຊຸ່ມ, ນໍ້າຄ້າງ, ນໍ້າຮົ່ວ, etc.)	☐ 1. ແມ່ນ	☐ 2. ບໍ່ແມ່ນ
3) ໃນສະຖານທີ່ເກັບມ້ຽນຢາຂອງທ່ານມີແອບໍ່?		
☐ 1. ມີ	☐ 2. ບໍ່ມີ	
4) ຖ້າຕອບວ່າມີ ໃນຄໍາຖາມຂໍ້ທີ່ 3), ແອມີການເປີດແບບໃດ:		
☐ 1. ເປີດສະເພາະແຕ່ຊ່ວງຮ້ານຫຼື ໂຄງສ້າງເປີດເທົ່ານັ້ນ		
☐ 2. ເປີດຕະຫຼອດເວລາ		
☐ 3. ເປີດບາງຄັ້ງ		
☐ 4. ບໍ່ເຄີຍເປີດ		

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Les Déterminants de l’accès aux antiépileptiques en Asie du Sud-Est

L'épilepsie est un trouble neurologique qui touche environ 70 millions de personnes dans le monde. Une proportion de 70 % pourrait vivre sans crise grâce à une utilisation appropriée des antiépileptiques (AE). Cependant, l'accès aux AE reste insuffisant dans les pays en développement avec un déficit thérapeutique élevé, supérieur à 75 %. Le but de cette étude était d’évaluer la disponibilité, l’accessibilité, la qualité des AE en bout de chaine de dispensation, ainsi que les connaissances et qualification des personnes délivrant des médicaments aux patients en Asie du Sud-Est.
Globalement, 21,1 % des points de vente visités au Laos et 52,2 % au Cambodge disposaient d'au moins un AE. Le phénobarbital 100 mg était le plus disponible (14,3 % au Laos et 35,5 % au Cambodge). Au Laos, la phénytoïne 100 mg et le phénobarbital 100 mg étaient les plus abordables (respectivement 1,0 et 1,2 jours de travail pour acheter un mois de traitement). Au Cambodge, le phénobarbital 50 mg et 100 mg étaient les plus abordables (0,6 et 0,5 jour de salaire, respectivement). Aucune contrefaçon n'a été identifiée. La proportion d'AE de mauvaise qualité était de 15,0 % au Laos et 23,9 % au Cambodge. Concernant les connaissances et qualification, 40,8 % des répondants au Cambodge et 38,5 % au Laos étaient des pharmaciens. Un total de 87,0 % des personnes interrogées au Cambodge connaissaient au moins un AE, contre 67,3 % au Laos (p=0,003). La connaissance des interactions entre AE et contraception orale n’était presque jamais connue. La même étude est en cours de réalisation en Thaïlande.
Cette étude a permis de quantifier et qualifier différents facteurs qui contribuent au déficit thérapeutique tant au Laos qu'au Cambodge. La disponibilité des traitements reste faible, avec des AE de mauvaise qualité dans les deux pays. Une politique du médicament visant à améliorer les paramètres étudiés permettrait de réduire le déficit thérapeutique de l’épilepsie.

Mots-clés : épilepsie ; déficit thérapeutique, accessibilité, connaissances, antiépileptiques, Asie

Determinants of Access to Antiepileptic Drugs in Southeast Asia

Epilepsy is a neurological disorder that affects approximately 70 million people worldwide, 70% of whom do not have access to appropriate treatment. A proportion of 70% could live seizure-free with appropriate use of antiepileptic drugs (AEDs). However, access to AEDs remains insufficient in developing countries with a high treatment gap, above 75%. The aim of this study was to evaluate the availability, accessibility, quality of end-of-dispensing chain AEDs, and the knowledge and qualifications of pharmacy-dispensing workers to patients in Southeast Asia.
Overall, 21.1% of the outlets visited in Lao and 52.2% in Cambodia had at least one AED. Phenobarbital 100 mg was the most available (14.3% in Lao and 35.5% in Cambodia). In Lao, phenytoin 100 mg and phenobarbital 100 mg were the most affordable (1.0 and 1.2 working days to purchase one month of treatment, respectively). In Cambodia, phenobarbital 50 mg and 100 mg were the most affordable (0.6 and 0.5 days of salary, respectively). No counterfeit drug was identified. The proportion of poor-quality AEDs was 15.0% in Lao and 23.9% in Cambodia. Regarding knowledge and skills, 40.8% of respondents in Cambodia and 38.5% in Lao were pharmacists. A total of 87.0% of respondents in Cambodia knew at least one AED, compared to 67.3% in Lao (p=0.003). Knowledge of the interactions between AEDs and oral contraception was almost never known. The same study in Thailand is currently in progress.
This study has quantified and qualified various factors that contribute to the treatment gap in both Lao and Cambodia. The availability of treatment remains low, with poor quality AEDs in both countries. A drug policy aimed at improving the parameters studied would reduce the treatment gap for epilepsy.

Keywords: epilepsy; treatment gap, accessibility, knowledge, antiepileptic drugs, Asia