UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : **2016** **THESE 2016/TOU3/2065**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

Emilie Auditeau

Evaluation de l'utilisation des médecines complémentaires et alternatives dans la prise en charge de l'épilepsie au Pérou

5 septembre 2016

Directeur de thèse : Dr Farid Boumédiène

JURY

Président : Dr Geneviève Bourdy

1er assesseur : Pr Nicolas Fabre

2ème assesseur : Pr Pierre-Marie Preux

3ème assesseur : Dr Voa Ratsimbazafy

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2015

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CHATELUT E	Pharmacologie
M. FAVRE G	Biochimie
M. HOUIN G	Pharmacologie
M. PARINI A	Physiologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique
M. SIÉ P	Hématologie
M. VALENTIN A	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A	Biologie
Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. BENOIST H	Immunologie
Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B	Biochimie
M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. FABRE N	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
Mme MULLER-STAUMONT C	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F	Chimie analytique
M. SALLES B	Toxicologie
M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P	Pharmacie Clinique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie
Mme THOMAS F	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H	Parasitologie
M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C	Biophysique
M. BOUAJILA J (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C	Physiologie
Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
Mme COSTE A (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N	Biochimie
Mme DERAEVE C	Chimie Thérapeutique
Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A	Toxicologie
Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
Mme LEFEVRE L	Physiologie
Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
M. LEMARIE A	Biochimie
M. MARTI G	Pharmacognosie
Mme MIREY G (*)	Toxicologie
Mme MONTFERRAN S	Biochimie
M. OLICHON A	Biochimie
M. PERE D	Pharmacognosie
Mme PORTHE G	Immunologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D	Hématologie
Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N (**)	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

(**) Nomination au 1er novembre 2015

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier les personnes qui ont encadré ce travail et qui m'ont accordé leur confiance sur ce projet qui me tenait à cœur et que j'ai beaucoup aimé réaliser.

Mille mercis à mes encadrants de l'UMR Inserm 1094 ;

A Farid Boumédiène, pour son investissement dans le projet, les maintes re-lectures de la thèse, son aide et ses idées si précieuses qui ont fait avancer le sujet, sa patience. Merci Farid pour ton amitié.

A Luz María Moyano, pour m'avoir ouvert les portes de l'unité clinique du Centre de Santé Global et de sa ville, Tumbes ainsi que pour ses précieux conseils tout le long de mon travail, son amitié et sa bonne humeur,

A Pierre-Marie Preux, pour ses encouragements, sa disponibilité et ses conseils,

A Voa Ratsimbazafy pour ses nombreux encouragements tout le long de mon travail.

Merci aux membres de l'équipe UMR 152-Pharma Dev ;

A Geneviève Bourdy, qui a suivi mon travail et m'a encouragée depuis le début, m'a donnée de précieux conseil sur le terrain et m'a toujours soutenue. Merci Gène.

Je remercie Nicolas Fabre et Eric Deharo pour leur excellent accueil au sein de l'unité.

A Mohamed et Marieke qui m'ont beaucoup appris durant le stage d'internat au sein de l'unité.
Gracias Cynthia pour ta bonne humeur et ton enthousiasme !
Cảm ơn bạn Lulu pour ta belle énergie et ce que tu m'as fait découvrir de ton pays !

Merci aux membres de l'équipe EA 1069 ;

Je souhaiterais remercier Angèle Lengo Mambu pour son accueil au sein du laboratoire ainsi que pour son aide et les moments passés ensemble au Pérou.
Merci à Yves, Caroline, Laetitia, Benjamin, Henri qui m'ont beaucoup aidée durant les mois passés au LCSN, pour leurs conseils, leur bonne humeur et les petits déjeuners !

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

Je remercie particulièrement Antoine De Paulis, qui s'est intéressé au projet, m'a encouragée pour sa réalisation et m'a donnée des pistes pour les perspectives de ce travail. Merci à Venceslas et à Corinne qui ont prêté beaucoup d'intérêt au projet et ont permis la réalisation des tests dans leur laboratoire.

Gracias al Perú ;

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

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

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

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

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

Merci à mes compagnons de l'IENT ;

A Mandy, Nathalie, Sylvain, Tik, Mayoura, Gilles, Harielle, Brice, Jérémy, Clothilde, Julien, Emilie pour leurs encouragements jusqu'au bout du monde et pour leur gentillesse.

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

Un merci tout particulier à Bello pour son aide immense depuis le master 1.

Merci à Catherine-Marie Dubreuil qui a organisé les ateliers ethnosociologiques qui ont été d'une aide précieuse tout au long de l'année afin d'apporter un autre regard sur le sujet.

Un immense merci à l'équipe de la Pharmacie de Gascogne à Seysses ;

A Madame et Monsieur Austruy, Hélène, Matthieu, Marion, Cathy, Thérèse, Régine, Claire.

C'est à chaque fois un plaisir de vous voir à la pharmacie, merci beaucoup de m'avoir fait aimer et découvrir le métier de pharmacien d'officine.

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

A mes amies qui sont là depuis le lycée ;
Vivi c'est avec toi que j'ai pris l'avion pour la première fois, tu m'as donné le goût du voyage, de l'aventure,… Merci d'être toujours là pour moi.
Audrey, Lisa et Brunelle pour votre complicité éternelle malgré la distance,
Jessica, Lolo, Lenaïc pour les réveillons, soirées déguisées, remplies de bonne humeur,

A ma bande de copains de la faculté de pharmacie ;
Bibi pour nos fous-rires de TP et la découverte de LA musique,
Marie-Céline pour nos discussions philosophiques, notre motivation pour passer l'internat ensemble,
Sophie pour tes cartes et toutes les attentions que tu as pour moi,
Agathe Lagatun pour les fous-rires des dîners presque parfait, à chaque fois que tu es là,
Rubix pour notre passion commune des voyages et du gringo lama,
Claire et Marina pour la découverte de l'Argentine et de l'espagnol,
Caroline, pour avoir vécu de trop bons moments à nos débuts limougeauds, pour ton soutien jusqu'au Pérou,

A mes amis rencontrés à Limoges ; Julie, Pierre, Charlotte, Marine, Marie A, Marie D, Clémentine, Barbara, Hélène, Romain,

A ma joyeuse bande de colocs, passés ou présents, toujours motivés et enthousiastes ; à Maman Camille et Julien, à Papa Fred et Camille, à Noémie pour nos conversations, à Rebecca et Jacqueline pour notre amour de l'Amérique du sud, à Mich et David pour nos délires, à Mandy pour ta bonne humeur et ta joie de vivre, à Thomas à Colas et José alias les démotivateurs, à Marion pour ta capacité à me rassurer, à Julien et à Agathe,

A Benjamin,

A Tatie, Tonton, Christophe et Laurence pour votre bienveillance depuis que je suis petite,

A Marie, Dominique, Mélanie et Sylvain, une famille extraordinaire qui est là depuis les débuts,

A Denise et Dédé pour m'avoir transmis la passion des plantes.

Des milliards de merci à ma famille ne suffiraient pas ;

A Florence, Matthieu, Mélanie, Paul, Louis, Dimitri, Alisson, François, Christine, Jean-Paul, Yvelise, Olivier,

A Domi pour m'avoir donné le goût du voyage, de la lecture, de nager, qui sont les choses que j'aime faire le plus au monde,
A Annick pour ton énergie, ta fantaisie car avec toi on ne s'ennuie jamais, pour avoir fait de Fontenai une éternelle et merveilleuse caverne d'Ali baba,

A Tiou' Tiou', la meilleure sœur del mundo, pour être toujours là et me secouer quand il le faut,

A mes grands-parents,
A Mamie pour ton incroyable énergie et tes trop bons gâteaux,
A Papi pour ton humour et ta soif de curiosité qui a entraîné la mienne,

A mes parents, Mum et Daddy, qui m'ont toujours soutenue dans tout ce que j'entreprends, qui m'ont fait confiance, qui m'ont encouragée dans mes études, qui m'ont donnée toute leur bienveillance et leur amour,
Merci Maman pour la relecture des fautes d'orthographe et d'être une maman poule,
Merci Daddy pour ton courage et l'énergie que tu as pour entreprendre tout ce que tu aimes faire,
Merci d'être là tels que vous êtes, les meilleurs parents du monde.

A toutes les belles étoiles qui veillent sur moi chaque jour

Table des matières

Remerciements 4

LISTE DES DOCUMENTS PLACES EN ANNEXE 11
ABREVIATIONS 12
Préambule 13

1. Introduction 14

2. Contexte de l'étude 15

2.1 L'EPILEPSIE 15
2.1.a Définition 15

2.1.b Au niveau mondial 16

2.1.c Au Pérou 17

2.2 LA MEDECINE TRADITIONNELLE DANS LE TRAITEMENT DE L'EPILEPSIE 19
2.2.a Au niveau mondial 19

2.2.b A l'échelle du Pérou 21

2.2.b.1 Utilisation de la médecine traditionnelle 21

2.2.b.2 Les médecins traditionnels 22

2.2.b.3 Intégration dans le système de santé 24

2.2.c Evaluation et efficacité pré-clinique des remèdes traditionnels 24

3. Objectifs 26

4. Matériels et Méthodes 27

4.1 SCHEMA DE L´ETUDE 27
4.2 CADRE DE L´ETUDE 27
4.2.a Période et lieu de l´étude 27

4.2.b Taille de l'échantillon 28

4.2.b.1 Patients 28

4.2.b.2 Tradipraticiens 30

4.2.c Critères d'inclusion 30

4.2.c.1 Patients 30

4.2.c.2 Tradipraticiens 30

4.3 RECUEIL DE DONNEES 30
4.3.a Formation des enquêteurs 31

4.3.b Description des questionnaires 31

4.3.b.1 Patients 31

- Données sociodémographiques 31
- Connaissance de la maladie 32

- Itinéraire thérapeutique 32
- Enquête ethnopharmacologique 32
- Perception du traitement 33
- Relation avec les tradipraticiens 33

4.3.b.2 Tradipraticiens 33

4.3.c Validation des questionnaires 33

4.3.c.1 Questionnaire des patients 34

4.3.c.2 Questionnaire des tradipraticiens 35

4.4 NUMERISATION DES DONNEES 36

4.5 ECHANTILLONS D'HERBIER 37

4.5.a Récolte des espèces végétales 37

4.5.b Identification des échantillons 37

4.5.c Sélection des échantillons 38

4.6 EXTRACTIONS 38

4.7 EVALUATION DES EXTRAITS DE PLANTES *IN VIVO* 39

4.7.a Le modèle de souris MTLE 39

4.7.b Le modèle de rats GAERS 39

4.8 CONSIDERATIONS ETHIQUES 40

4.9 ANALYSES STATISTIQUES 41

4.9.a Variables et codage 41

4.9.b Tests statistiques 42

4.9.c Conditions générales d'application des tests statistiques 42

5. Résultats 43

5.1 POPULATIONS ETUDIEES 43

5.1.a Patients épileptiques 43

5.1.a.1 Flow-chart 43

5.1.a.2 Caractéristiques socio-démographiques 45

5.1.b Tradipraticiens 47

5.1.b.1 Flow-chart 47

5.1.b.2 Caractéristiques des tradipraticiens 48

5.2 ETAT DES LIEUX DU TRAITEMENT DE L'EPILEPSIE DANS LA ZONE D'ETUDE 49

5.2.a Recours à un traitement médical : combinaison de la médecine conventionnelle et traditionnelle 49

5.2.a.1 Recours à la médecine traditionnelle 49

5.2.a.2 Recours à la médecine conventionnelle 50

5.2.b La cause de la maladie pour les tradipraticiens et les patients 51
5.2.c Traitement de première intention de l'épilepsie dans une communauté rurale du nord du Pérou 52
5.3 COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS N'AYANT JAMAIS UTILISE DE PLANTES ET DE CEUX AYANT CONSOMME DES PLANTES 53
5.3.a Comparaison des caractéristiques socio-démographiques 53
5.3.b Accessibilité au traitement 55
5.3.b.1 Accessibilité économique 55
5.3.b.2 Accessibilité géographique 55
5.3.c Comparaison des facteurs liés à l'itinéraire thérapeutique du patient 56
5.3.d Une discordance entre les préférences et les pratiques observées 58
5.4 ESPECES VEGETALES UTILISEES DANS LE TRAITEMENT DE L'EPILEPSIE 58
5.4.a La médecine traditionnelle 59
5.4.a.1 Les connaissances du tradipraticien 59
5.4.a.2 Les attitudes des tradipraticiens 59
5.4.b Les pratiques de soin des tradipraticiens 60
5.4.b.1 Les remèdes à base de plantes 60
5.4.b.2 Informations recueillies sur les espèces végétales utilisées 61
5.4.c Sélection et extraction des espèces végétales 62
5.4.d Evaluation *in vivo* des extraits de plantes sélectionnées 63
6. Discussion 65
6.1 RECOURS AUX PLANTES MEDICINALES DANS LE TRAITEMENT DE L'EPILEPSIE 65
6.2 LA MEDECINE TRADITIONNELLE ET SON EVALUATION 70
Conclusion 73
7. Références 74
INDEX DES TABLEAUX 82
INDEX DES FIGURES 83
Annexes 84
Abstract 107

Liste des documents placés en annexe

Annexe 1: Questionnaire appliqué aux patients épileptiques……...84

Annexe 2: Questionnaire appliqué aux tradipraticiens…….……89

Annexe 3: Formulaire de recensement des patients épileptiques…….....93

Annexe 4: Modification du questionnaire selon le contexte linguistique et culturel observé lors des phases de validation…….…94

Annexe 5: Consentements éclairés…….……..……95

Annexe 6: Approbation des comités d'Ethique…….…….……..…..100

Annexe 7: Liste des espèces végétales identifiées lors de l'enquête PMTEP par les patients et tradipraticiens……..……....102

Annexe 8: Liste des espèces végétales identifiées par le botaniste…….……..…..104

Annexe 9: Récapitulatif des doses retrouvées dans la littérature des plantes sélectionnées...106

Abréviations

AE: Active epilepsy

AEs: Anti-épileptiques

ASE: Accelerated Solvent Extraction

BHE: Barrière Hémato-Encéphalique

CITI: Collaborative Institutional Training Initiative

CRF: Clinical Research Form

CSG: Centre de Santé Global

DIRESA: Direction Régionale de la Santé de Tumbes

EEG: Electroencéphalogramme

ENGAT: Enquête Neurologique Gates

GAERS: Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg

HPD: Hippocampal Paroxysmal Discharges

HUT: Herbarium Truxillense

LICE: Ligue Internationale Contre l'Epilepsie

MAC: Médecine Alternative et Complémentaire

MC: Médecine Complémentaire

MOF: Manuel d'Organisation et de Fonctions

MT: Médecine Traditionnelle

MTLE: Mesio-Temporal Lobe Epilepsy

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PVE: Personnes Vivant avec une Epilepsie

PED: Pays En Développement

PMTEP: Plantes Médicinales utilisées dans le Traitement de l'Epilepsie au Pérou

SERNANP: SERvicio Nacional de Areas Naturales Protegidas por el estado

Préambule

Deux mille quatre-vingts ans avant JC, le code d'Hammurabi, texte le plus ancien faisant référence à l'épilepsie (du grec epilêpsis « prendre par surprise, attaque »), interdisait aux personnes épileptiques de se marier, de témoigner en justice et d'être vendu comme esclave. Plus tard, Hippocrate écrivit le premier livre sur l'épilepsie : « De la maladie sacrée » (400 ans avant JC). Il réfute l'idée que l'épilepsie est le résultat d'une prophétie et démontre que c'est un désordre cérébral. La vision religieuse donnée par la Bible a eu d'énormes répercussions tout au long de l'histoire et a été reprise par de nombreuses religions. Elle définissait l'épilepsie comme étant d'origine divine, causée par des esprits malins et des patients possédés. Il faut noter qu'aujourd'hui encore cette notion est retrouvée dans certaines contrées (1). Au Moyen Age, les idées magiques et religieuses prédominaient. Il a fallu attendre la période de la Renaissance pour que l'idée que l'épilepsie est une maladie de nature organique se développe. Parallèlement en Amérique du Sud, l´empire inca fut la plus grande civilisation pré-colombienne (2) caractérisée par une réussite culturelle et une médecine largement développée. Malgré cela, peu de documents sur les connaissances des maladies neurologiques par les incas ont été retrouvés. Aux XVème et XVIème siècles, les chroniques d´un explorateur rapportaient que les civilisations incas considéraient l´épilepsie comme étant une «maladie du cœur». L´épilepsie, connue comme étant de cause cardiaque, était appelée *Sonko-Nanay* en langue quechua (3,4). Pour les incas, *Sonko-Nanay* signifiait « la mort de l´esprit » et le premier cas d´épilepsie fut décrit comme suit : « une femme très belle, paisible et modeste. Après son mariage, elle fut atteinte d´épilepsie, trois fois par jour. Elle pleurait et criait, était agressive et s´arrachait les cheveux. Elle devint très laide » (5). Les indiens natifs du Pérou distinguaient les différents types de crises épileptiques; le grand mal était défini comme "*Songo-Piti*" et "*Songo-Chiriray*" traduits respectivement comme "battement de coeur" et "devenir froid". Les symptômes du petit mal étaient "la vision qui s´obscurcit" ("*Nahuin-Ampin*") et un "arrêt du comportement" ("*Upayacurin*"). Enfin, le "*Upakundiya*" ou "folie explosive" paraissait décrire les crises complexes partielles. L´étiologie de la maladie était expliquée par des causes mystiques ; c´est le résultat de la punition des dieux ou des ancêtres défunts et la trépanation était utilisée comme traitement (6).

1. Introduction

Près de 70 millions de personnes sont affectées par l'épilepsie dans le monde (7) et parmi elles, 80% vivent dans les pays en développement (PED) (8). La prévalence de l'épilepsie est de 10,7/1000 (9) en Amérique latine et de nombreuses études montrent que la prise en charge de la maladie est un enjeu de santé publique sur ce continent. Au Pérou, 150 000 personnes vivent avec une épilepsie active, soit une prévalence de 16,6/1000 (9). Seulement 25% des patients ont accès à un traitement médicamenteux (10). Les difficultés d'observance liées à un accès géographique et financier limité, l'inégalité dans la répartition des neurologues au Pérou (11) (67 spécialistes dont 53,7% à Lima (12)), expliquent en grande partie le déficit thérapeutique. Dans ce contexte, les croyances culturelles conduisent une grande partie de la population à croire que l'épilepsie est le résultat d'une punition divine ou d'une malédiction. Le recours au médecin traditionnel (ou chaman) semble donc très fréquent, et de nombreux patients (bien que diagnostiqués dans le système de soins conventionnel), traitent leur maladie en associant dimension spirituelle, remèdes à base de plantes (13) et/ou médicaments anti-épileptiques (AEs) pour le traitement de la maladie. Malgré une recherche bibliographique approfondie, nous avons trouvé très peu d'études qui s'intéressent à la place des traitements traditionnels et des médicaments AEs dans le parcours de soin global d'une personne épileptique, notamment en interrogeant les patients et les tradipraticiens.

La prévalence élevée de l'épilepsie dans une région présentant un indice de biodiversité parmi les plus élevés au monde, la richesse supposée des savoirs des médecins traditionnels ainsi que le manque d'informations sur les plantes utilisées dans le traitement de l'épilepsie, ont motivé la réalisation de notre étude dans une région du nord du Pérou : ce travail propose ainsi d'évaluer le pourcentage de recours aux plantes, la place de la phytothérapie dans les itinéraires thérapeutiques et l'effet des plantes sélectionnées sur deux modèles *in vivo* d'épilepsie.

En premier lieu, nous présentons le contexte géographique et socioculturel de l'étude ainsi que ses objectifs précis. Dans un second temps, nous décrivons la méthode mise en œuvre en précisant le cadre disciplinaire de l'étude, les méthodes de recueil et de traitement des données, l'aspect éthique, la réalisation d'un herbier, la sélection des plantes et l'étude de l'effet des plantes utilisées sur des modèles *in vivo* d'épilepsie. Ensuite, nos résultats abordent

successivement les caractéristiques des populations étudiées, un état des lieux contemporain sur les différents traitements de l'épilepsie, les éléments qui pourraient expliquer le recours aux plantes médicinales, les espèces végétales utilisées pour traiter l'épilepsie ainsi que leurs effets. Enfin, ce travail se conclut sur une discussion en deux parties des résultats concernant le recours aux plantes, et la médecine traditionnelle utilisée dans la prise en charge de l'épilepsie et son évaluation.

2. Contexte de l'étude

2.1 L'épilepsie

2.1.a Définition

L'épilepsie est définie par la Ligue Internationale contre l'Epilepsie (LICE) comme étant « l'apparition d'au minimum deux crises espacées de plus de 24h » (14). C'est la définition de 1989 qui est utilisée pour les études épidémiologiques antérieures et dans notre étude PMTEP (Plantes Médicinales dans le Traitement de l'Epilepsie au Pérou). Un guide épidémiologique pour les études de terrain sur l´épilepsie a été réalisé en 1990 et promeut l´utilisation d´outils tels que l´histoire clinique du patient, la description précise des crises, l´évaluation neurologique et l´utilisation d´un électroencéphalogramme (EEG) ou d´un scanner si ces appareils sont disponibles. En 2014, une nouvelle définition a été adoptée par la LICE. Cette définition inclut les patients qui ont eu une crise unique, avec un risque de récidives de plus de 60% après une crise non provoquée, et les patients ayant eu un diagnostic d'un syndrome d'épilepsie. Au niveau physiologique, une crise d´épilepsie est une manifestation clinique due à l'activation anormale, transitoire et paroxystique d'un groupe de neurones du cerveau. Elle correspond à une rupture d'équilibre, au niveau membranaire par dysfonctionnement des canaux ioniques voltage–dépendant, au niveau synaptique par déséquilibre entre le système inhibiteur GABAergique et excitateur glutamatergique et au niveau de l'environnement neuronal par des contacts inter-neuronaux entre les cellules gliales et les neurones et une perturbation de la barrière hémato-encéphalique (BHE). La perte de l'équilibre entre les systèmes inhibiteurs GABAergiques et excitateurs glutamatergiques provient des altérations fonctionnelles notamment de la synthèse, de la libération, de l'augmentation de la recapture des neuromédiateurs, du défaut des récepteurs pré et post-synaptiques ; les anomalies structurelles liées à la perte d'inter neurones GABA ou des neurones mixtes associées à une

diminution de l'activité GABAergique seraient impliquées dans l'épileptogenèse par un phénomène d'hypersynchronisation ; l'inhibition indépendante du circuit cortico-thalamo-cortical serait un des mécanismes intervenant dans l'épilepsie-absence (15). L'augmentation de la synthèse et de la libération du glutamate, l'augmentation anormale du nombre de récepteurs et/ou la modification structurelle des récepteurs du glutamate interviendraient dans la transformation des décharges inter-critiques en décharges critiques (16). L'environnement neuronal est dépendant des interactions avec le système vasculaire qui fait intervenir la BHE, les cellules et le liquide céphalo-rachidien. Les anomalies au niveau de chacune de ces interactions interviennent dans l'apparition de l'épilepsie. La rupture de la BHE entraîne l'entrée de constituants plasmatiques, notamment de l'albumine, dans les astrocytes qui vont perdre leur capacité de captage du glutamate et du potassium extracellulaire. L'accumulation extracellulaire du potassium et du glutamate dépolarise les neurones qui vont engendrer des potentiels d'action favorisant l'apparition de crises. L'agression cérébrale s'accompagne d'une angiogenèse qui est associée à une augmentation de la perméabilité de la BHE. Ces deux phénomènes constituent des facteurs prédictifs de l'apparition de l'épilepsie (17). Les leucocytes arrivés dans le compartiment encéphalique suite à l'altération de la BHE peuvent déclencher une réponse inflammatoire qui sera à l'origine d'une souffrance neuronale. La souffrance neuronale sera le point de départ d'une cascade de réactions immunitaires qui aboutira à la production de protéines de l'inflammation comme l'interleukine-1-béta. Cette protéine va agir sur les récepteurs du glutamate présents sur les neurones et accroître leur excitabilité (18).

Dans de nombreux cas, la crise est perceptible par le patient lui-même et par son entourage car elle entraîne une altération de la conscience, associée à des manifestations motrices, sensorielles ou des évènements psychiques (14).

2.1.b Au niveau mondial

Parmi les Personnes Vivant avec une Epilepsie (PVE) des PED, 56% ne sont pas traitées par manque d'infrastructures de santé, manque de disponibilité des traitements et de personnel médical qualifié (7). De plus, les croyances culturelles et le manque de connaissances peuvent avoir un impact négatif sur l'observance des patients pour la médecine moderne (19). Le rejet, la discrimination et la stigmatisation des PVE sont fréquents (13) ce qui fait de l'épilepsie une

maladie chronique négligée (9). Depuis 2011, elle fait partie des 8 maladies classées comme « prioritaires » pour leur prise en charge par l'OMS.

Figure 1: Prévalence de l'épilepsie en Amérique latine (source: Epilepsy and neurocysticercosis in Latin America: a systematic review and meta-analysis, Bruno et al.)

En Amérique latine, la prévalence de l'épilepsie est de 10,7/1000 (9), contre 6,0/1000 en Asie (20), 12,9/1000 en Afrique (21) et 7,9/1000 en Europe (22). Les chiffres de prévalence de l'épilepsie en Amérique latine sont donnés sur la figure 1.

2.1.c Au Pérou

Une étude épidémiologique a été menée dans la communauté rurale de Tumbes, et a montré une prévalence de l'épilepsie de 17,2/1000 dans cette zone : près de la moitié des cas ont pour étiologie la neurocysticercose (10).

La neurocysticercose humaine est causée par le parasite *Taenia solium* (figure 2). Cette parasitose est classée par l´OMS comme faisant partie d´une maladie zoonotique négligée (23). L´absence de structures sanitaires, la défécation à ciel ouvert et la présence de porcs en liberté contribuent à l´ingestion des œufs embryonnés et proglottis gravides par les humains. En effet, les œufs de *Taenia solium* contaminés sont ingérés avec la terre, l'eau ou les aliments (essentiellement les légumes). Une fois dans le corps humain, la larve kystique

(cysticerque) se développe dans un certain nombre de tissus tels que les muscles, les tissus sous-cutanés, les yeux et le cerveau. Ce dernier est un des sites privilégiés du développement larvaire. Quand le parasite meurt, l´inflammation et l´œdème cérébraux provoqués par la réponse immunitaire peuvent entraîner une cécité, des convulsions, des céphalées chroniques mais aussi des symptômes confusionnels voire le décès. La période d'incubation est variable et les personnes infectées peuvent rester asymptomatiques pendant des années. C'est la neurocysticercose. Elle est la première cause d´épilepsie acquise évitable dans les PED (24). Le Pérou est une région endémique pour la neurocysticercose, ce qui explique en partie la haute prévalence retrouvée pour l´épilepsie.

Une autre parasitose est transmise par le *Taenia solium* ; la taeniasis. L´homme se contamine en ingérant des kystes dans la viande de porc crue ou mal cuite ; cela va provoquer des symptômes légers et non spécifiques comme des douleurs abdominales, nausées, diarrhées ou constipation mais pas la cysticercose.

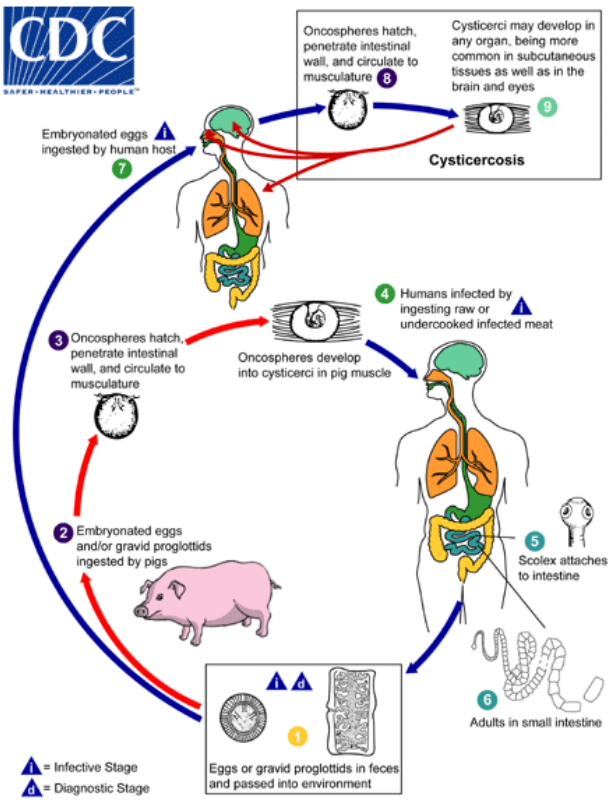

Figure 2: Cycle parasitaire de *Taenia solium* (source: Centers for Disease Control and Prevention, avril 2014)

Il y a beaucoup de patients pour lesquels l'étiologie de l´épilepsie reste inconnue. Les traumatismes crâniens et infections cérébrales peuvent causer la maladie à n'importe quel âge. De plus, les complications pré et périnatales ainsi que la malnutrition sont des causes fréquentes de lésions cérébrales. Les fièvres peuvent entraîner des convulsions fébriles du nourrisson. Environ 3% des enfants ayant des convulsions fébriles développent ultérieurement une épilepsie (25).

Au Pérou, le déficit thérapeutique est de 75% (10). Le déficit thérapeutique est défini comme la proportion de PVE nécessitant un traitement mais qui n'en reçoivent pas (26). En effet, malgré les efforts de communication sur cette maladie par la LICE et les avancées technologiques de ces dernières années en matière de diagnostic, les PED tels que le Pérou ne disposent pas toujours de ces moyens. Dans le cas de l'épilepsie, le déficit thérapeutique peut être estimé de manière directe via les études de prévalence qui recherchent le nombre de cas diagnostiqués qui ne reçoivent pas de traitement, mais aussi de manière indirecte par mesure de la quantité de médicaments antiépileptiques consommés par pays et par an (27). Ainsi, beaucoup de patients se tournent en première intention vers la médecine naturelle aussi appelée médecine traditionnelle (MT), pour soigner leur maladie.

2.2 La médecine traditionnelle dans le traitement de l'épilepsie

2.2.a Au niveau mondial

La MT est définie comme étant « la somme de toutes les connaissances, compétences et pratiques reposant sur les théories, croyances et expériences propres à différentes cultures, qu'elles soient explicables ou non, et qui sont utilisées dans la préservation de la santé, ainsi que dans la prévention, le diagnostic, l'amélioration ou le traitement de maladies physiques ou mentales » (28). MT est un terme qui se réfère aussi bien à la médecine traditionnelle chinoise, à l'ayurveda indien, à la médecine arabe qu'à différentes formes de médecines indigènes. La MT inclut les thérapies utilisant les pharmacopées végétales, animales et minérales mais aussi les thérapies qui n'emploient pas la médication comme l'acupuncture, les thérapies manuelles et spirituelles. La médecine complémentaire ou alternative (MAC) fait référence à un vaste ensemble de pratiques de santé qui ne font pas partie de la médecine conventionnelle et ne sont pas pleinement intégrées au système de santé prédominant.

L'idée d'inclure la MT dans le parcours de soins des patients a été soulevée pour la première fois par l'OMS en 1978, au cours de la Déclaration d'Alma Ata. L'utilisation des MAC fait

partie des objectifs de l'OMS pour les prochaines années (*Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023)* afin de 1) consolider la base de connaissances et formuler des politiques nationales ; 2) renforcer la sécurité, la qualité et l'efficacité *via* la réglementation, et 3) promouvoir une couverture sanitaire universelle en intégrant les services de MT/MC et l'auto-prise en charge sanitaire dans les systèmes de santé nationaux (28). En effet, le grand public et les consommateurs à travers le monde continuent d'inclure la MAC dans leurs choix de Santé. Elle est en phase de croissance et d'expansion et pourrait alléger les coûts des soins de Santé. Cependant, il est important de protéger les droits de la propriété intellectuelle des peuples indigènes d'une part, et d'autre part, de favoriser l'accès à la MAC et encourager l'innovation. En 1999, 25 états membres de l'OMS étaient dotés d'une politique sur la MT ; ils sont aujourd'hui 69.

Dans notre travail, nous nous intéresserons plus particulièrement à la MT à base de plantes.

Préalablement, une revue de la littérature a été réalisée dans le cadre d'un travail de master 1 « Etat des connaissances des plantes tropicales aux propriétés anticonvulsivantes et/ou antiépileptiques en médecine traditionnelle ».

Les résultats ont montré que 373 espèces sont utilisées par les communautés des pays tropicaux dans le traitement de l'épilepsie dont 34,3% qui ont été testées par le biais d'études pharmacologiques sur des modèles d'épilepsie, et 17 qui sont à la fois l'objet d'une enquête de terrain par des entretiens avec les tradipraticiens et d'un test de l'activité biologique. Les résultats obtenus par les études expérimentales peuvent confirmer l'usage ethnopharmacologique, en justifiant l'utilisation biologique et culturelle des plantes comme sources potentielles de nouveaux médicaments. Au niveau mondial, nous avons mis en évidence que 50% des citations d'usage relevées sont en Inde, ce qui peut s'expliquer par la reconnaissance et l'identification de l'épilepsie dans la médecine traditionnelle ayurvédique, ainsi que dans la médecine populaire indienne qui a pour base la pharmacopée végétale. En Amérique latine, 43 espèces végétales au total ont été citées dont près de la moitié à Belize, 21% au Brésil, 14% au Pérou et moins de 10% en Bolivie, au Mexique et au Panama. Un seul travail ethnopharmacologique mené au Pérou mentionnant 6 plantes utilisées dans le traitement des convulsions a été retrouvé (29). Nous n'avons pas retrouvé de travaux qui évaluent les pratiques relatives à l'usage des plantes dans le traitement de l'épilepsie au Pérou. De plus, il est important de souligner qu'aucun outil épidémiologique validé

permettant d'identifier l'usage de plantes dans le traitement de pathologies n'existe en Amérique latine. Malgré tout, le traitement traditionnel reste un moyen d'améliorer l'état des PVE, utilisé en premier recours, comme traitement complémentaire ou, dans certains cas, comme unique alternative thérapeutique.

2.2.b A l'échelle du Pérou

2.2.b.1 Utilisation de la médecine traditionnelle

Une des plus anciennes traces de l'utilisation de plantes médicinales au Pérou remonte à 1000 ans avant J.-C, suite à des fouilles archéologiques sur le site de la Culture Cuspinique du nord du pays, mais il est fort probable que dans d'autres lieux qui constituent le Pérou contemporain, la médecine à base de plantes ait été très pratiquée (30). Le peuple péruvien a su conserver et maintenir l´usage des plantes médicinales et les pratiques permettant de recouvrer la santé du corps et de l´esprit (31). Le recours au médecin traditionnel est très fréquent, et de nombreux PVE, bien que diagnostiqués dans le système de soins biomédical, traitent leur maladie en associant la dimension spirituelle, les remèdes à base de plantes (32) et/ou les médicaments anti-épileptiques (AE) pour le traitement de la maladie.

La pharmacopée traditionnelle péruvienne s'appuie sur une biodiversité exceptionnelle, couplée à une grande diversité culturelle (33). En effet, le Pérou fait partie des pays méga-divers et compte 78 des 107 écosystèmes présents dans le monde (34). La flore du pays représente 10% de la flore mondiale, 30% des espèces végétales sont considérées endémiques (33). Il a été dénombré, au Pérou, plus de 60 groupes ethniques se répartissant en 16 familles linguistiques (35). La plupart des études sur les plantes médicinales se sont déroulées au nord-est du pays et dans le bassin amazonien, et dans une plus faible proportion, au niveau de la côte ouest et dans la région centrale des Andes (36).

Dans la région nord du Pérou, des travaux anthropologiques et ethnopharmacologiques (36–44) ont apporté de précieuses données sur l'utilisation des espèces végétales dans le contexte de la MT pratiquée dans les départements de Piura, Chiclayo, La libertad, Cajamarca, San Martin et Lambayeque. Ils montrent que depuis l'ère du colonialisme, la composition de la pharmacopée locale a changé ; 50% des espèces utilisées avant cette période ont disparu (32) mais le nombre de plantes utilisées semble avoir augmenté (30) ; la tradition péruvienne d'utiliser des plantes est bien ancrée dans les pratiques et les médecins traditionnels tentent d'enrichir leurs connaissances en employant de nouveaux remèdes. Un guide d'identification

des plantes médicinales du nord du Pérou faisant l'inventaire de l'usage ethnopharmacologique des plantes a été rédigé (45). Cet ouvrage contient des informations dans le but de référencer les plantes magiques et médicinales du Pérou ainsi que leurs indications, mais n'a pas été évalué par les autorités compétentes.

2.2.b.2 Les médecins traditionnels

L'application du savoir traditionnel passe par un personnage central, le chaman appelé aussi « curandero ». D'autres personnes ont des connaissances sur les plantes ; ce sont les « yerbateros ». Il est important de bien faire la distinction entre ces deux types de médecins traditionnels.

Le chaman

"Le chaman ou curandero véritable est un personnage mystique, ambigu, qui a accès à une dimension tout juste perceptible, en marge de la société humaine"(31). Un curandero doit avoir fait son apprentissage au niveau des lagunes Huaringas, auxquelles il a sollicité le pouvoir de soigner, et où il trouve les herbes et eaux curatives. Il a offert des offrandes aux montagnes pour gagner la confiance des esprits. La *mesa*, nom de l'autel où s'exercent les rituels doit représenter les endroits et entités essentiels pour le chaman. Elle est constituée d'offrandes et d'objets, *los artes*. Durant la session de soins, appelée aussi la *mesa*, le but est d'arriver à trouver l'harmonie intérieure ; c'est la rencontre entre la nature, la santé et l'équilibre de l'être humain (31). Le chamanisme remonte à des temps immémoriaux et est une expression culturelle partagée par différents peuples tout au long de l´histoire. Les chamans sont les intermédiaires entre le monde visible et l´invisible, qui soignent la communauté. Le monde surnaturel s´exprime sous forme d´animaux, de végétaux et de minéraux ; c´est pour cela que les fluides corporels des animaux et êtres humains sont mêlés aux plantes et aux pierres depuis toujours dans les rituels chamaniques. Le concept de « tonal » ou énergie est utilisé dans le chamanisme. L´énergie peut perdre de la force ou être capturée par des forces de l´au-delà, et le chaman a pour rôle de la retrouver pour assurer la santé et le bien-être de ses patients. A l´origine, l´homme, par la précarité de son existence, a développé des croyances en des forces indépendantes de la volonté. Les anciens sont les messagers privilégiés pour établir les communications surnaturelles. Très tôt dans l´histoire de l´humanité, l´usage de substances psychoactives a fait son apparition. La découverte de ces substances est le résultat de l´observation des animaux qui consommaient des plantes les

contenant, telles que l´ayahuasca et le cactus de San Pedro, ce dernier étant très utilisé dans la tradition chamanique de la côte nord du Pérou (46). Cette région est privilégiée pour l´accès au monde surnaturel de par la présence de lagunes sacrées, et abrite beaucoup de chamans. La capacité d´accéder à un certain état de conscience avec ces plantes permet au chaman de communiquer avec les puissances divines, à travers des visions. Les rituels comportent des étapes qui sont cachées aux participants et assurées par le curandero et son assistant, rituels auxquels participent d'autres entités comme les ancêtres, les défunts ou des figures catholiques. La conquête espagnole a exigé un changement des rituels, en accord avec la nouvelle condition colonialiste. Cette période fut difficile pour les spécialistes car ils devaient agir clandestinement. Tout ce qui s´éloignait du catholicisme était considéré comme une action du démon ; une hérésie, une sorcellerie. Les religieux espagnols voulurent éliminer toute pratique dérivée du culte précolombien, mais cette immense tâche ne fut jamais menée à terme compte-tenu de l´immensité des territoires et la pénurie en missionnaires. L´église catholique avait classifié les chamans comme sorciers, ce qui a eu pour conséquence la fusion des pratiques européennes et les croyances de la société indigène (31). De plus, une époque importante pour les changements de pratique fut le XVIII^{ème} siècle, caractérisé par l'avancée de la rationalisation et des sciences. Le savoir empirique des chamans fut réfuté par les institutions médicales et scientifiques. Les curanderos furent traités de « charlatans », menteurs et ignorants. C'est pourquoi aujourd'hui, la majorité des pratiques chamaniques est un mélange d'éléments catholiques et précolombiens, et s'ajoutent à cela d'autres éléments provenant de la forêt. Ainsi, les saints et objets catholiques ont une place aussi importante que les sépultures et éléments préhispaniques dans les rituels chamaniques. Malgré les campagnes de l'église, la dynamique et la grande capacité d'adaptation ont favorisé la persistance de la tradition du chaman.

Le yerbatero

Le yerbatero exerce son activité le plus souvent sur les marchés des villes du Pérou où il occupe un stand sur les marchés appelé « puesto del mercado ». Il s'approvisionne en plantes qui proviennent principalement de la région de la « sierra » ou montagne, pour plus de deux tiers d'entre elles (30) mais aussi de la « costa » ou côte, « pueblo » ou village et de la « selva » ou jungle. Les patients, ainsi que les curanderos viennent le voir afin de se procurer les plantes mais aussi les remèdes d'origine minérale ou végétale. Des travaux réalisés sur les

marchés du nord du Pérou, non loin de notre zone d'étude (32) ont montré que l'on pouvait y trouver une grande diversité de plantes ; des plantes médicinales les plus communes (plantes utilisées pour l'automédication par les patients) aux plantes utilisées par les curanderos en passant par les plantes « spéciales » pour la pratique de la magie. La délivrance et la préparation de remèdes à base de plantes impliquent la connaissance des propriétés de celles-ci ainsi que des pathologies. Aussi, le yerbatero a une grande importance dans le système de soins au Pérou.

Pour valoriser et vivifier l'étendue des savoirs de ces médecins traditionnels, il est important de promouvoir l'interaction entre la MT et la médecine conventionnelle.

2.2.b.3 Intégration dans le système de santé

Pour encourager l'interaction entre les médecins traditionnels et les chercheurs, des organisations gouvernementales, l'université de Trujillo et le ministère de la culture ont organisé des sessions de travail avec des étudiants dans le domaine de l'anthropologie, des sciences médicales, et les curanderos. Cette médecine traditionnelle a commencé à se faire une place dans le système de santé publique de ces pays, car elle tend à préserver l´écologie, les valeurs ancestrales et permet aussi la découverte de nouveaux éléments qui vont enrichir la pharmacologie moderne.

En accord avec les recommandations de l'OMS au Pérou, la médecine traditionnelle (MT) est officiellement reconnue. En 1991, fut créé l'Instituto Nacional de Medicina Tradicional (INMETRA), qui, au travers de la mise en place du Centro Nacional de Salud Intercultural (CENSi) fut chargé de promouvoir la médecine traditionnelle et son intégration au sein de l'Instituto Nacional de Salud (INS) dépendant du ministère de la santé. En 1999, le système de sécurité sociale du Pérou Essalud a développé le Programme national de Médecine Complémentaire qui compte aujourd'hui 26 centres dans le pays (47). Il y a cependant une tendance à la diminution de la consommation de plantes médicinales en Amérique Latine, qui est passée de 8% en 1980 à 5% en 1990 (34).

2.2.c Evaluation et efficacité pré-clinique des remèdes traditionnels

Jusqu'à aujourd'hui, l'efficacité des MAC dans le contrôle de l'épilepsie et plus particulièrement dans les épilepsies pharmacorésistantes est peu connue. Les études pré-cliniques portant sur l'efficacité des molécules anti-épileptiques et les plantes ont été effectuées sur des modèles animaux de crises d'épilepsie. Il existe des modèles de crises

induites *in vitro* sur coupes de cerveaux (48) ou *in vivo* sur des rats et souris par des agents chimiques comme le pentylenetetrazole (49), la strychnine (50), la picrotoxine, la pilocarpine (51), le kaïnate (52), la bicuculline (53) ou des électrochocs (54). Ces modèles sont rarement prédictifs des épilepsies chroniques. Il existe des modèles animaux chroniques d'épilepsie, spécifiques de certaines formes d'épilepsie de l'homme. Le modèle Mesio Temporal Lobe-Epilepsy (MTLE) mime l'électrophysiologie et l'histopathologie de l'épilepsie humaine du lobe temporal (55). Ce modèle possède également un profil pharmacologique particulier et est résistant à certains anti-épileptiques (56,57). Le modèle Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg (GAERS) est un modèle d'épilepsie non convulsive généralisée similaire aux absences épileptiques observées chez les humains (58,59). Ce modèle présente des similarités électrophysiologiques et pharmacologiques avec les données cliniques et peut identifier des molécules avec une activité pro-épileptique. Un autre modèle a été récemment développé chez le rat, qui mime la neurocysticercose (60). Il consiste en l'injection intra-cérébrale de kystes de *Taenia solium* chez le rat, menant à l'apparition de crises convulsives chez quelques animaux. Les différents types de modèles sont présentés figure 3.

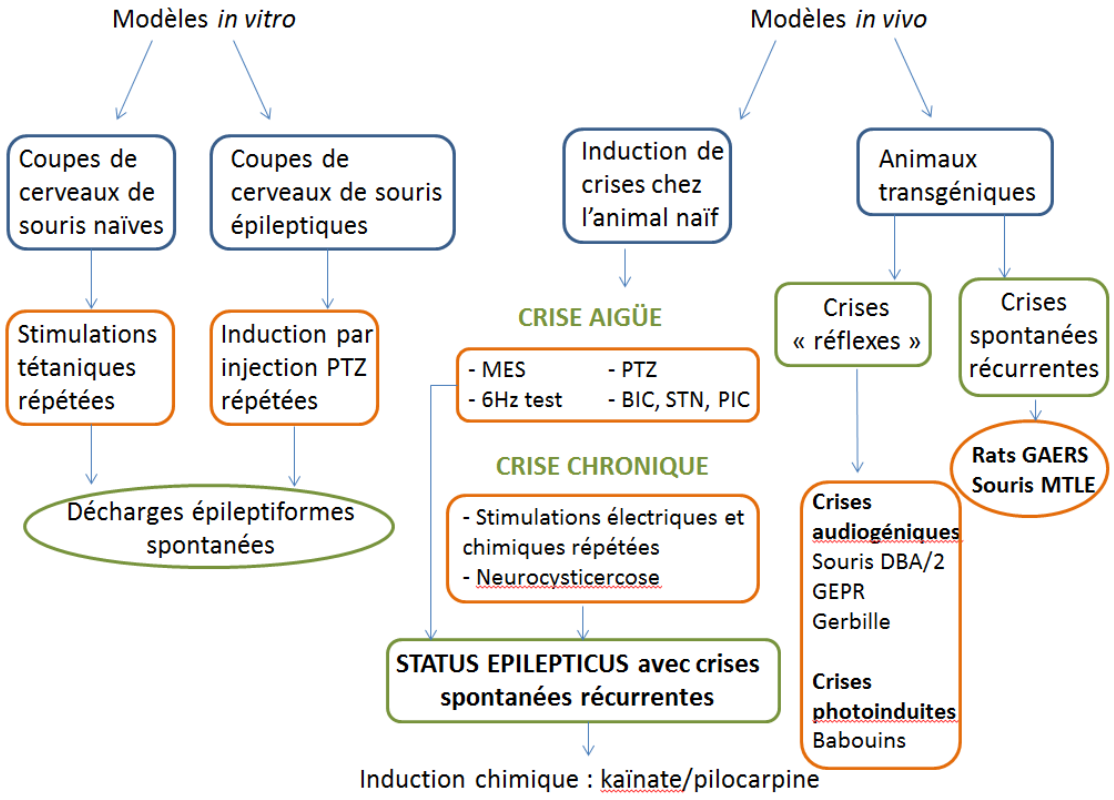

Figure 3: Schéma des modèles d'épilepsie utilisés dans les essais précliniques

3. Objectifs

L'objectif principal de notre travail était d'évaluer l'usage des plantes médicinales par les patients et médecins traditionnels dans des communautés rurales du nord du Pérou.

Les objectifs secondaires étaient :

- d'estimer le pourcentage de Personnes Vivant avec l'Epilepsie (PVE) ayant eu recours aux plantes dans des communautés rurales du nord du Pérou

- d'évaluer les connaissances, attitudes et pratiques des médecins traditionnels et des PVE

- d'identifier les espèces végétales utilisées dans le traitement de l'épilepsie et rapportées par les PVE et tradipraticiens

- de réaliser des extraits de plantes selon les préparations traditionnelles

- d'évaluer l'efficacité de ces extraits de plantes sur des crises spontanées récurrentes par 2 modèles *in vivo*.

4. Matériels et Méthodes

4.1 Schéma de l´étude

L'étude PMTEP (Plantes Médicinales utilisées dans le Traitement de l'Epilepsie) est une étude monocentrique conduite dans une population de patients épileptiques et de tradipraticiens d'une communauté rurale du Nord du Pérou, entre février et juin 2015. Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle qualitative descriptive transversale. Les outils de mesure utilisés sont des questionnaires.

4.2 Cadre de l´étude

4.2.a Période et lieu de l´étude

Le Pérou est un territoire de 1 285 220 km² (61) avec une population de 30,376 millions d'habitants (35). Le pays présente 28 types de climats différents (62) et est découpé en 3 milieux principaux ; la côte, la montagne et la jungle, avec une flore très différente selon les endroits. Notre site d'étude, Tumbes, est une région appartenant à la côte de l´extrême nord du Pérou, près de la frontière avec l´Equateur. C'est une zone au climat chaud et très sec, qui culmine à 1000 m d'altitude. Cette zone comporte de très faibles précipitations (200 mm/an) et la température moyenne est de 24°C. Les mois les plus chauds sont ceux de décembre à mars.

Le Pérou est découpé administrativement en 26 régions. La région de Tumbes comporte 3 provinces, et chaque province est divisée en districts. Au sein de chaque district, on retrouve des villages ou communautés rurales appelées « villas » en espagnol. Les villages sont caractérisés par une faible densité de population, un accès par des routes non goudronnées et un mode de vie traditionnel. L´étude a été conduite au sein des communautés rurales de la rive droite du fleuve Tumbes et concerne 2 provinces au sein de la région de Tumbes (figure 4).

Notre étude a été réalisée au sein du Centre de Santé Global (CSG) de l'Université Cayetano Heredia, installé depuis 1999 dans la région Nord du Pérou (Tumbes). Ce centre réalise des études épidémiologiques en relation avec la neurocysticercose et l'épilepsie. Il comporte une unité clinique (équipée d'un EEG et d'un scanner) accueillant les patients, un laboratoire et une unité vétérinaire. Les connaissances de la population sur l'épilepsie sont en train d'évoluer grâce à de nombreuses études et actions du CSG, notamment avec l'instauration

d'un groupe de travail sur la neurocysticercose. A ce jour, aucun travail sur le recours aux plantes médicinales n'a été retrouvé dans la région de Tumbes.

Figure 4: Localisation du site de l'étude PMTEP (logiciel QGIS 2.2.0)

L´étude a été conduite entre février et juin 2015 au sein de l'ensemble des communautés rurales de la rive droite du fleuve Tumbes et concerne 2 provinces au sein de la région de Tumbes: la province de Tumbes et la province de Contralmirante Villar. Au niveau de la province de Tumbes, l'étude a été menée dans 22 villages appartenant aux districts de Pampas de Hospital, San Jacinto et San Juan de la Virgen. Pour la province de Contralmirante Villar, 14 villages des districts de Casitas et de Canoas de Punta Sal ont fait partie de notre zone d'étude (figure 4).

4.2.b Taille de l'échantillon

4.2.b.1 Patients

Pour réaliser l'étude PMTEP, nous nous sommes appuyés sur une étude épidémiologique populationnelle du Centre de Santé Global de Tumbes réalisée en 2006. Un échantillonnage exhaustif selon une approche porte-à-porte a été réalisé, permettant d´établir une liste des cas d´épilepsie confirmés (10). Il s'agit de 218 patients épileptiques dans la zone de la rive droite,

et de 48 patients dans la zone des Casitas de la province de Tumbes, soit un total de 266 patients inclus.

1. Etude épidémiologique ENGAT (Enquête neurologique Gates) de 2006: Cette étude épidémiologique s´était déroulée en trois phases.

Lors d'une première phase menée en population générale, tous les sujets inclus avaient été interrogés au cours d'une enquête neurologique constituée de 9 questions, outil validé pour le diagnostic d'épilepsie dans les populations rurales du Pérou (63,64). Cela concernait une population de 11 745 patients dont 10 008 participants. Cette enquête avait été conduite par du personnel non médical, entraîné par le personnel du CSG. Si les sujets répondaient positivement à au moins une des 9 questions de l'enquête, l'histoire clinique neurologique du patient était collectée par un médecin généraliste.

Mille deux personnes ayant répondu positivement à la première enquête avaient été examinés par deux médecins généralistes entraînés pour distinguer les cas suspects des cas non suspects d'épilepsie. Puis, 216 participants "suspects d'épilepsie" étaient passés en phase III.

Durant la troisième phase, les cas suspectés avaient été évalués par un neurologue grâce à un entretien clinique identique à celui appliqué par les médecins généralistes, en aveugle. Les réponses à l'entretien clinique et la description des crises avaient permis une classification de la maladie en épilepsies partielles ou généralisées. A l'issue, 180 cas d'épilepsie avaient été confirmés par les neurologues, selon les critères de la définition de la LICE de 1989 (65). Les cas confirmés avaient été invités à faire un prélèvement sanguin, afin de détecter la présence d'antigènes de *Taenia solium* par des techniques de western blot, ainsi qu'une tomographie.

2. Identification des patients de 2007 à 2015

Suite à l'étude épidémiologique de 2006, les patients ont été identifiés de manière passive. En effet, ceux connaissant l'existence du Centre de Santé Global, sont venus consulter directement et, dans certains villages, on retrouve des Centres de Soins avec du personnel de Santé formé au diagnostic de l'épilepsie. Au total, il y a 12 centres de prise en charge primaire dans la zone d'étude, avec un médecin, un infirmier et des techniciens de Santé. Si un cas est suspecté, il est envoyé au Centre de Santé Global pour un diagnostic par le médecin

généraliste, puis le neurologue, par le même processus que pour l'étude ENGAT. Ainsi, 86 patients ont été identifiés.

Au total, nous avons donc 266 patients éligibles dans l'étude PMTEP. La figure 4 présentée dans la partie Résultats reprend le diagramme de flux des études antérieures et de notre étude.

4.2.b.2 Tradipraticiens

Il n'y avait pas d'information statistique ni de recensement régional ou national de la population de tradipraticiens. Nous les avons donc identifiés à travers une question posée aux patients épileptiques. Le nom et l'adresse du tradipraticien étaient collectés, puis l'enquête était appliquée à tous les tradipraticiens identifiés, qui ont donné leur accord de participation.

4.2.c Critères d'inclusion

4.2.c.1 Patients

Les critères d'inclusion pour l'étude PMTEP étaient un âge supérieur à 2 ans, une vie dans la communauté depuis plus de 3 mois, et un diagnostic d'épilepsie confirmé par le neurologue.

Le diagnostic de l'épilepsie a été posé après révision de l´histoire clinique du patient, la description précise des crises, l´évaluation neurologique et l´utilisation de l'imagerie (scanner).

4.2.c.2 Tradipraticiens

Les critères d'inclusion pour les tradipraticiens étaient d'exercer dans la zone d'étude.

4.3 Recueil de données

L'enquête PMTEP s'est déroulée du 12 juin 2015 au 4 juillet 2015. Préalablement, le projet a été présenté à la Direction régionale de la Santé de Tumbes (DIRESA), afin d'établir une collaboration avec le personnel des centres de Santé des villages de la rive droite du fleuve Tumbes et du district de Casitas. Une formation d'une journée a été organisée au CSG afin d'expliquer les objectifs de l'étude et de former les enquêteurs à l'application du questionnaire. Un manuel MOF (manuel d'organisation et de fonctions) a été rédigé, qui reprenait chaque question et expliquait les objectifs de la question et les modalités de réponse. Il s'agissait d'un guide d'application de l'enquête s'adressant aux chercheurs et personnel participants.

4.3.a Formation des enquêteurs

Deux enquêteurs du CSG étaient chargés de rendre visite aux 266 patients. Ces derniers avaient été localisés sur la carte de la zone d'étude, découpée en secteurs, et chaque enquêteur était en charge d'un secteur. Chaque enquêteur possédait un code afin d'identifier les questionnaires qu'il avait remplis, élément important lors du contrôle qualité. Chaque entretien se déroulait de la manière suivante : présentation de l'enquêteur et du CSG, présentation de l'étude PMTEP et de ses objectifs, explication des consentements éclairés. Pour les patients de moins de 18 ans, le consentement éclairé d'un des 2 parents et le consentement de l'enfant étaient nécessaires pour pouvoir appliquer l'enquête. Si le patient acceptait de participer, les consentements étaient signés par le patient et l'enquêteur. Enfin, l'enquête PMTEP était appliquée. Le patient était présent durant l'enquête, mais dans le cas où il était dans l'incapacité totale ou partielle de répondre aux questions (âge ou incapacité mentale), l'entretien se faisait de manière mixte ou indirecte, avec l'aide d'un de ses proches. Toutes les interviews étaient faites en espagnol (il n'y a pas de dialecte local au niveau du département de Tumbes), en présence d'un des investigateurs principaux.

4.3.b Description des questionnaires

Les deux questionnaires d'enquête sont fournis en annexe 1 et 2.

4.3.b.1 Patients

- Données sociodémographiques

Durant la première phase de l'enquête, un formulaire de terrain standardisé pour toutes les études du CSG a été utilisé pour recueillir les données de recensement des patients - concernant son habitation - ; situation et état général, approvisionnement en eau, en énergie et conditions sanitaires, présence d'animaux et notamment de porcs ; données sociodémographiques : sexe, âge (estimé par les documents officiels de préférence ou donné par le patient ou sa famille), place dans la famille (mère, père, fils, sœur,…), niveau d'éducation (sans éducation, primaire, secondaire, supérieur), lieu de naissance, durée de résidence dans la communauté. Ces données avaient déjà été recueillies lors de l'étude épidémiologique précédente mais ont été actualisées. Ce formulaire est donné en annexe 3.

De plus, d'autres données spécifiques et pertinentes pour l'étude PMTEP ont été relevées à travers sept questions :

- l'activité professionnelle du patient (agriculteur, éleveur, ouvrier, commerçant, femme au foyer, étudiant, sans profession, autres),

- son mode de vie (seul ou en famille),

- état civil (célibataire, marié, concubin, divorcé, séparé, veuf),

- s'il a des enfants,

- les langues locales parlées (quechua ou aimara)

- sa religion (catholique, évangélique, sans religion, autres)

- son lieu de naissance (province, district).

- Connaissance de la maladie

Les cinq questions de cette partie avaient pour objectif d'identifier les connaissances des patients sur l'épilepsie en général, leur définition des symptômes de la maladie et les causes connues de la maladie.

- Itinéraire thérapeutique

L'utilisation actuelle et passée de plantes médicinales a été évaluée dans cette partie, en retraçant les différentes étapes de l'itinéraire thérapeutique des patients épileptiques. Notamment : à qui ils se sont adressés en premier pour leur problème d'épilepsie, le lieu de la consultation, le type de traitement (le médicament utilisé et la dose journalière s'il s'agit d'un traitement conventionnel / le nom du produit s'il s'agit d'un remède naturel), l'état du patient durant son traitement et enfin si le traitement a été arrêté, et pour quelles raisons. Il était important de reconstituer la chronologie des traitements, afin de répondre à l'objectif spécifique qui est d'étudier l'itinéraire thérapeutique des PVE.

- Enquête ethnopharmacologique

L'enquête ethnopharmacologique répondait à l'objectif secondaire d'identifier les plantes utilisées dans le traitement de l'épilepsie. En premier lieu, nous avons collecté les données botaniques de l'espèce végétale (parties de la plante, mode de préparation, quantités respectives utilisées). Puis, les données concernant son utilisation ont été recueillies : déroulement de la consultation chez le tradipraticien, mode d'obtention du remède, quantité

prescrite, voie d'administration, fréquence des prises, durée totale du traitement préconisée par le tradipraticien, conseils associés à l'utilisation, coût du traitement.

- Perception du traitement

Cette partie constituée de deux questions cherchait à évaluer la perception et les attentes du patient vis-à-vis de son traitement antiépileptique. Nous avons fait la distinction entre les traitements médicamenteux, obtenus dans les centres de Santé et/ou dans les pharmacies, et le traitement à base de plantes que les patients ont pu obtenir par le biais des tradipraticiens.

- Relation avec les tradipraticiens

Cette partie avait pour objectif d'identifier les curanderos et yerbateros de la zone d'étude, à travers une question posée aux patients épileptiques : leur nom et adresse, afin de pouvoir localiser et appliquer le questionnaire.

4.3.b.2 Tradipraticiens

Les enquêteurs ont approché les tradipraticiens en leur présentant l'objectif et la portée de l'étude, et en sollicitant leur consentement éclairé. L'enquête auprès du tradipraticien présentée en annexe suit un plan général proche de celle réalisée avec les patients. La première partie concernant les données sociodémographiques comporte une question additionnelle sur le mode d'apprentissage des savoirs sur les plantes. La description de l'épilepsie et de ses causes par le tradipraticien ont été relevées dans la partie sur la perception de la maladie. La troisième partie concerne le traitement de l'épilepsie utilisé par le tradipraticien. Les parties « enquête ethnopharmacologique » et « perception du traitement » reprennent les mêmes questions que celles adressées aux patients. Enfin, la dernière partie a pour objectif d'identifier d'autres tradipraticiens dans la zone étudiée et d'estimer le prix de la consultation.

4.3.c Validation des questionnaires

Nous avons choisi de valider les questionnaires que nous allions appliquer afin de pouvoir les utiliser dans le contexte social, culturel et linguistique de la côte Nord du Pérou. En effet, ces questionnaires ont d'abord été pensés en français, puis traduits en espagnol. La validation des questionnaires a ensuite été réalisée en deux étapes, avec un échantillon de 30 patients épileptiques pour chaque étape, un échantillon de 2 tradipraticiens pour la première étape et de dix tradipraticiens pour la deuxième phase. Après chacune des étapes de la validation, chaque question était révisée afin de s'assurer de sa bonne compréhension par le patient et de

l'adéquation de la réponse à l'objectif fixé pour cette question. Le temps de chaque enquête était noté afin de pouvoir estimer les moyens nécessaires en termes de personnel à engager et de temps pour la mise en œuvre.

4.3.c.1 Questionnaire des patients

Durant la première phase, nous avons appliqué l'enquête à 30 patients de l'unité clinique du CSG de Tumbes. Les patients étaient des cas confirmés d'épilepsie qui venaient en consultation neurologique, pour un suivi de la pathologie, et prescription d'antiépileptiques. Ils vivaient en dehors de la zone étudiée. Avant chaque entretien, nous présentions l'objectif de l'étude. L'entretien se déroulait dans une salle séparée du lieu de consultation, pour s'assurer de la confidentialité. Deux enquêteurs menaient les entretiens ; il s'agit d'un des investigateurs principaux et d'un infirmier du Centre de Santé Global formé à l'investigation. Cette phase de validation a débuté le 5 mars 2015 et s'est terminée le 18 mars 2015.

Durant la deuxième phase, l'enquête était appliquée sur le terrain, dans les conditions de l'enquête PMTEP. Puerto Pizarro est une communauté rurale appartenant à la province de Tumbes et au district de Tumbes, et qui vit de la pêche. Ce village ne fait pas partie de la zone d'étude. Les patients épileptiques ont été identifiés grâce à l'enquête neurologique, puis ont été examinés par le médecin, et enfin par le neurologue, selon le même schéma diagnostique que les patients de l'étude PMTEP. Cette phase s'est déroulée durant 2 jours, et a permis d'interroger 31 patients. Elle a été réalisée avec 3 enquêteurs préalablement formés pendant une journée. Les entretiens se déroulaient au domicile des patients sur une période de 8h par jour. Cette phase de validation s'était déroulée le 31 mars et le 1 avril 2015.

Les 30 sujets inclus lors de la phase de validation dans l'unité clinique ont tous accepté de participer à l'étude. Lors de la deuxième phase de validation, 55 patients ont été éligibles dans l'étude et 31 patients ont pu être inclus. En effet, nous n'avons pas retrouvé 22 patients (40%) au moment de l'enquête (déménagements, voyage, population de pêcheur donc travail en mer pour plusieurs jours voire plusieurs semaines). Deux patientes ont refusé de participer par déni de l'épilepsie ; pour elles, il s'agissait seulement de maux de tête. Or, l'histoire clinique des patientes a ensuite été revue et a toutefois montré que ces patientes étaient bien atteintes d'épilepsie, en phase active. La peur d'être stigmatisée par la communauté peut expliquer ce refus.

La validation dans l'unité clinique a permis d'estimer une durée moyenne des entretiens qui était de 16,0 (±7,6) minutes contre une durée de 20,3 (±10,8) minutes sur le terrain (différence non significative). Dans le dernier cas, la durée des entretiens était très hétérogène, allant de 8 minutes pour le plus court à 55 minutes pour l'entretien le plus long. Beaucoup de facteurs pouvaient allonger ce temps d'entretien ; souvent plusieurs membres de la famille donnaient leur avis sur les questions, les patients pouvaient être interrompus dans l'interview car les enquêtes étaient parfois réalisées sur le lieu de travail, ou pour d'autres raisons. Lorsque le patient ne se traitait pas avec des plantes, la durée de l'entretien était plus courte, et au contraire beaucoup plus longue dans le cas où des plantes étaient utilisées. Dans ce dernier cas, certains patients nous ont montré les préparations qu'ils ont utilisées ainsi que les plantes desquelles les préparations étaient issues.

Les phases de validation ont permis d'améliorer la qualité des questions et des options de réponse proposées, du point de vue linguistique et culturel (annexe 4). Vingt et une modifications ont été effectuées ; 2 pour correction linguistique, 3 pour difficultés de compréhension, 2 questions ajoutées, 2 questions modifiées par manque de précision initiale, 6 questions non pertinentes au vu de nos objectifs donc supprimées, 3 questions dont l'objectif a été revu et enfin 3 questions dont la formulation a été simplifiée.

4.3.c.2 Questionnaire des tradipraticiens

De la même manière qu'avec les patients, le questionnaire pour les tradipraticiens a été validé en deux étapes.

La première validation a été réalisée en dehors de la zone étudiée, dans la ville de Chiclayo, à 492 km au sud de Tumbes. Cette validation a été réalisée le 26 et 27 février 2015. Un curandero dans son « consultorio », lieu de consultation pour les patients, et un yerbatero dans son stand au Mercado Modelo de Chiclayo, ont été interrogés.

La deuxième phase de validation de l'enquête auprès des tradipraticiens s'est faite durant 10 jours, du 15 avril au 24 avril 2015. Les tradipraticiens étaient identifiés grâce à l'enquête menée sur les patients épileptiques. Dix entretiens ont été réalisés ; 6 curanderos étaient interrogés dans leurs consultorios, et 4 yerbateros, sur le marché.

La première phase de validation avec les tradipraticiens s'est déroulée au mois de février 2015 dans la ville de Chiclayo. La rencontre avec le curandero a permis de nous familiariser avec

les pratiques utilisées pour soigner les patients, ainsi que les rituels effectués pour la guérison et également les plantes utilisées. Au cours de cet entretien, nous avons assisté à une séance curative ou « mesa ». De même, nous avons pu interroger et assister pendant une matinée à la délivrance de plantes et de remèdes traditionnels par le yerbatero, dans son poste du marché. Le questionnaire d'enquête a été appliqué au curandero et au yerbatero, et nous a permis de nous rendre compte que la longueur du questionnaire n'était pas adaptée, car trop long. A l'issue de cette phase, nous avons donc réduit le nombre de questions, et avons élaboré un questionnaire plus bref, en 4 pages contre 7 initialement.

La deuxième phase de validation de l'enquête avec les tradipraticiens s'est faite durant 10 jours, du 15 au 24 avril 2015. Les tradipraticiens avaient été identifiés grâce aux patients épileptiques interrogés durant la deuxième phase de validation du questionnaire des patients. Dix entretiens ont été réalisés ; 6 curanderos interrogés dans leurs « consultorios », lieu de consultation avec les patients et 4 yerbateros interrogés sur le marché. Deux curanderos ont refusé de participer.

La phase de validation de l'enquête avec les tradipraticiens nous a permis d'élaborer un questionnaire mieux adapté au terrain. Les résultats de la validation ont aidé à améliorer la formulation des questions.

4.4 Numérisation des données

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

4.5 Echantillons d'herbier

4.5.a Récolte des espèces végétales

Afin d'identifier les espèces citées par les patients et tradipraticiens au cours de l'enquête PMTEP, nous avons réalisé une collecte de plantes sur les marchés locaux (Mercado Modelo de Tumbes et Mercado Modelo de Chiclayo) et sur le terrain (Pampa minas, district de Canchaque, province de Huancabamba). Les collectes qui se sont faites sur le terrain ont pris place dans un milieu type bosquet humide à 1600 m d'altitude.

Il était demandé aux informateurs, les yerbateros des marchés et le biologiste nous ayant accompagné sur le terrain, soit de montrer des espèces utilisées dans le traitement de l'épilepsie dont ils avaient connaissance, soit de trouver des espèces citées lors des questionnaires.

Les données ethnopharmacologiques telles que le mode d'utilisation des plantes ont également été recueillies auprès des informateurs ; les répondants devaient donner des détails sur la partie de la plante utilisée, le mode de préparation et d'administration, et les instructions spécifiques pour la préparation. Les espèces ont été séchées puis imbibées d'alcool afin de faciliter la conservation. Tous les spécimens ont été enregistrés sous la collection « EA », initiales de l'investigateur, suivi d'un numéro attribué à chaque plante dans l'ordre chronologique de récolte. Il a ensuite été nécessaire de mener un travail d'identification.

4.5.b Identification des échantillons

L'identification des échantillons d'herbier a été effectuée à l'Herbier National Truxillense (HUT, Universidad Nacional de Trujillo, Pérou), en collaboration avec le botaniste de l'herbier. Toutes les identifications ont été faites au Pérou, dans le respect de la Convention de la Diversité Biologique. La nomenclature des familles, genres et espèces de plantes a été comparée à la nomenclature des bases de données Tropicos® et The Plant List®. Les espèces ont été identifiées grâce à différents ouvrages (66–69) ainsi qu'à deux ouvrages offerts par le Dr J. Manuel Charcape Ravelo, biologiste spécialisé dans la botanique, Plantas Medicinales del Peru (70) et Plantas Medicinales Nativas de la region Piura (71), en comparaison avec les échantillons de l'HUT. Aucune plante n'a été exportée, car cela nécessite une autorisation de collecte du Service National des Zones Protégées par l'Etat (SERNANP).

4.5.c Sélection des échantillons

Seules les plantes (espèce et partie de plante utilisée) qui ont été soumises à détermination par un botaniste furent considérées pour la sélection. Les espèces avec une détermination incomplète ont été exclues (par exemple *Althaea sp.*).

Les critères décisionnels pour la sélection des plantes d'intérêt pour évaluation pharmacologique sont basés sur :

- la convergence d'usage qui représente les espèces les plus couramment citées par les tradipraticiens et les PVE,

- l'efficacité des remèdes utilisés perçue par les PVE,

- la faisabilité des tests sur les modèles dans les conditions expérimentales requises en accord avec le type de préparation traditionnelle et la voie d'administration utilisée,

- l'accessibilité aux plantes: les plantes n'ayant pas pu être exportées du Pérou, nous avons sélectionné des plantes commercialisées en France pour réaliser les extraits. De plus, les espèces de plantes en danger données par la liste IUCN des espèces en danger (72) ont été exclues du processus de sélection,

- la présence d'un faisceau de preuves issues de données de la littérature qui rapporte l'usage de la plante dans d'autres parties du monde, la présence de composés avec une activité pharmacologique d'intérêt pour le traitement de l'épilepsie ou encore l'absence de toxicité.

Les quatre espèces qui ont rempli le plus grand nombre de critères mentionnés ci-dessus ont été sélectionnées pour la préparation des extraits et l'évaluation pharmacologique.

4.6 Extractions

Les 4 espèces de plantes sélectionnées ont été fournies par le laboratoire Iphym® et l'herboristerie Caillot ®.

La composition des extraits dépendant du type de solvant et des conditions d'extraction, nous avons réalisé des extraits selon le mode de préparation traditionnel. Nous avons préparé des extraits aqueux par décoction dans l'eau pendant 30 minutes et des extraits éthanoliques par macération dans l'éthanol absolu pendant 48h à température ambiante d'une part, et d'autre

part à l'aide d'un extracteur Dionex®. L'extraction réalisée avec cet appareil est une extraction accélérée de solvant (ASE). Cette méthode utilise une haute température (T=100°C) et une pression élevée (P=12 bar). La température élevée va permettre d'augmenter la capacité des solvants à solubiliser les composés, va diminuer la viscosité des solvants et la pression élevée va permettre une meilleure interaction entre les composés et le solvant.

Les extraits étaient préalablement broyés à l'aide d'un broyeur à fléaux SK100 Retsch. Un tamis de 4 mm a été utilisé pour l'ensemble des plantes à l'exception d'une plante qui a nécessité un broyage plus fin avec un tamis de 1,5 mm.

Nous avons contrôlé différents paramètres au cours de l'extraction, afin de s'assurer de la reproductibilité de notre méthode, comme la taille de la poudre de plantes obtenue après broyage, la température et la durée des extractions et le ratio plante/solvant. Les solvants ont été évaporés grâce à un évaporateur rotatif Rotavapor® et à un concentrateur Speeddry®.

Nous avons réalisé des chromatographies sur couche mince, afin de déterminer le profil des extraits obtenus.

4.7 Evaluation des extraits de plantes *in vivo*

L'évaluation a été faite grâce à 2 modèles d'animaux épileptiques.

4.7.a Le modèle de souris MTLE

Des souris C57BL/6 de 12 semaines ont reçu une injection unilatérale de kaïnate au niveau de l'hippocampe dorsal sous anesthésie générale. Une électrode bipolaire a été implantée à ce niveau en même temps. Au minimum 4h après la chirurgie, les animaux épileptiques furent sélectionnés sur la base du nombre de récurrences des décharges paroxystiques hippocampiques spontanées (HPD) visibles à l'EEG. Les animaux qui avaient le plus grand nombre de crises du lobe mésio-temporal convulsives ont été retenus pour la phase suivante.

4.7.b Le modèle de rats GAERS

Des rats appartenant à la colonie de rats GAERS âgés de 12 semaines ont reçu sous anesthésie générale une implantation d'électrodes corticales au niveau du cortex frontal et du cortex pariétal, maintenues sur la tête de l'animal par du ciment dentaire. Après une semaine de

repos, les animaux ont été testés avec un délai d'au minimum 3 jours entre 2 administrations d'extraits de plantes.

Pour les deux modèles, les souris ont reçu les extraits par voie orale, préalablement solubilisés dans l'eau pour les extraits aqueux et dans la méthylcellulose pour les extraits éthanoliques. La fréquence et la durée des crises ont été enregistrées. Nous avons utilisé un protocole de screening dose-réponse sur les animaux sélectionnés: les HPD étaient enregistrées *via* l'EEG et le nombre d'HPD obtenu avec les différents extraits de plantes était comparé au nombre d'HPD de la baseline (lorsque les souris ne reçoivent pas d'extraits) durant un temps déterminé.

4.8 Considérations éthiques

Lors de l'enquête PMTEP, chaque participant et sa famille ont été informés de l'étude et ils ont donné leur consentement avant le début des entretiens. L'investigateur devait s'assurer que le patient avait compris la nature et les objectifs de l'étude. Lorsque cela était possible, un consentement écrit était obtenu. Pour les personnes illettrées, après présentation orale des objectifs de l'étude, le consentement était obtenu par apposition d'une empreinte digitale et associé à la signature, indispensable, d'un témoin majeur lettré. Pour les enfants de moins de 7 ans, la signature d'un des deux parents était requise. Pour les mineurs entre 7 et 17 ans, l'assentiment du mineur ainsi que l'accord d'un des deux représentants légaux étaient indispensables. Les formulaires de consentement (annexe 5) comprenaient la description de l'objectif, le processus, les risques et bénéfices de la participation à l'étude. Le consentement original était remis au patient et une copie conservée par les investigateurs principaux. Le même processus était appliqué aux tradipraticiens interrogés.

Les deux questionnaires d'enquête ont été soumis à approbation du Comité d'Ethique une fois les phases de validation terminées, et donc les outils définitifs établis.

Au Pérou, le comité d'éthique de l'Université Péruvienne Cayetano Heredia supervisé par le Vice rectorat de Recherche et la Direction Universitaire de la Recherche, a approuvé le protocole de l'étude PMTEP (étude enregistrée sous le code d'inscription 64327). Le protocole a également été soumis et approuvé par le Comité de Protection des Personnes du sud-ouest et d'outre-mer 4 en France (annexe 6). La confidentialité des données est assurée

par l'attribution à chaque patient d'un code auto-généré constitué de 12 caractères ; les 4 premiers caractères correspondent aux premières lettres du nom et prénom, le cinquième caractère au sexe (lettre F ou M) et les 7 caractères suivants sont des numéros aléatoires générés automatiquement. De plus, les données recueillies sont conservées dans une pièce avec un accès limité, selon les normes en vigueur de protection des personnes et de confidentialité.

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

4.9 Analyses statistiques

Le logiciel statistique Stata version 12.0 (StataCorp, College Station, TX) a été utilisé pour l'ensemble des analyses statistiques. La base de données a été stockée sous les logiciels Excel® et Access®.

4.9.a Variables et codage

La variable utilisée pour répondre à l'objectif principal est une variable catégorielle nominale dichotomique : usage de plantes médicinales dans le traitement de l'épilepsie de type 'oui'/'non'. L'évènement d'intérêt qui est l'utilisation de plantes médicinales est une information recueillie de manière précise, objective, standardisée (utilisation du même outil pour tous les patients) et datée. La prise de plante médicinale est définie comme étant la prise au moins une fois au cours de sa vie de tout remède à base de plantes, pour le traitement de la maladie « épilepsie ».

Pour les variables quantitatives continues, les moyennes avec leurs écart-types ont été utilisées pour décrire la population d'étude.

Pour les variables qualitatives, l'effectif, le pourcentage et l'intervalle de confiance à 95% noté IC 95% ont été calculés.

4.9.b Tests statistiques

Nous avons utilisé le test de Student pour la comparaison des moyennes. Dans le cas où les variances n'étaient pas homogènes et les échantillons indépendants, nous avons utilisé le test de Mann-Whitney.

Nous avons effectué le test du Chi² d'indépendance et le test exact de Fisher lorsque l'effectif théorique était inférieur à 5 pour les variables qualitatives.

Les variables «efficacité du traitement» et «effets indésirables » sont indépendantes et prennent respectivement la valeur '0' pour un traitement efficace et sans effet indésirable et '1' pour un traitement qui n'est pas efficace et avec un(des) effet(s) indésirable(s).

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

4.9.c Conditions générales d'application des tests statistiques

Pour la comparaison de moyennes, nous avons adopté le test de normalité de Shapiro-Wilk et le test de comparaison des variances de Fisher.

Pour les tests d'indépendance, les échantillons sont indépendants et l'effectif théorique est supérieur à 5.

Le degré de significativité retenu pour l'ensemble des analyses a été préalablement fixé à 5% (p<0,05).

5. Résultats

Dans un premier temps, nous présenterons les caractéristiques générales des patients et tradipraticiens inclus dans l'étude PMTEP. Nous ferons ensuite un état des lieux du traitement de l'épilepsie à Tumbes, en décrivant le pourcentage de recours à la médecine traditionnelle et à la médecine conventionnelle, les connaissances sur l'étiologie de la maladie par les tradipraticiens et patients, et enfin le traitement de première intention des patients. Nous nous intéresserons ensuite aux éléments pouvant influencer le recours aux plantes. Nous décrirons les espèces végétales identifiées et utilisées dans le traitement de l'épilepsie, et enfin nous terminerons par présenter les résultats des tests réalisés sur modèles *in vivo*.

5.1 Populations étudiées

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

5.1.a Patients épileptiques

5.1.a.1 Flow-chart

Deux cent soixante-six patients ont été inclus dans l'étude PMTEP et parmi eux 228 ont participé. Le taux de réponse était de 85,7%. Le diagramme de flux du nombre de sujets inclus dans l'étude PMTEP est présenté figure 5.

Parmi les 266 patients éligibles de l'étude, nous avons visité le domicile de 252 patients. Quand les patients étaient absents de leur domicile, nous revenions les jours suivants en informant sa famille de notre venue. Les pluies ont empêché l'accès à 3 villages se situant à proximité d'une rivière et l'enquête n'a pas été effectuée dans 2 villages pour des raisons de sécurité; 14 patients n'ont donc pas pu être vus. De plus, les enquêtes n'ont pas pu être faites pour 9 patients qui n'ont pas été localisés à leur domicile; la plupart du temps, ce sont des patients ayant un emploi agricole dans un autre village. Huit patients étaient en voyage, 6 avaient déménagé de la zone d'étude et 1 patiente a été portée disparue par sa famille.

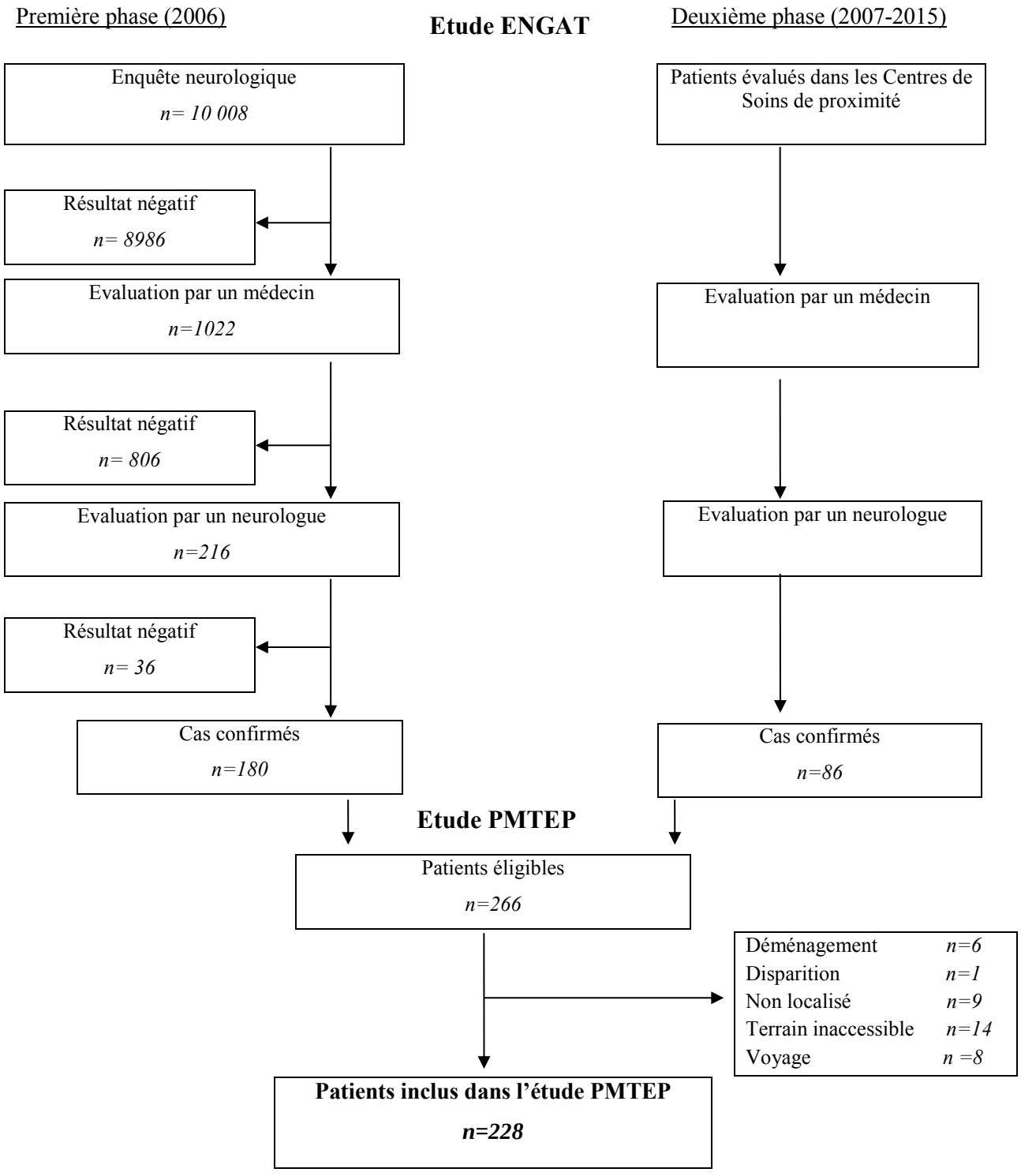

Figure 5 : Diagramme de flux du nombre de sujets de l'étude PMTEP

5.1.a.2 Caractéristiques socio-démographiques

Les patients étaient interrogés à leur domicile ; 58,8% des patients ont pu répondre seul au questionnaire, alors que dans 19,3% des cas c'est une personne de la famille qui a été interrogée. Pour 21,9% des patients, l'entretien se faisait de manière mixte, c'est-à-dire que c'est le patient qui répondait aux questions mais il était aidé par un membre de sa famille. Lors des entretiens indirects et mixtes, c'est la mère qui était le plus souvent désignée pour répondre au questionnaire, dans près de 70% des cas.

Les caractéristiques sociodémographiques des personnes incluses dans l'étude PMTEP sont rapportées dans le tableau 1 et la répartition des PVE en fonction de l'âge est présentée sur la figure 6. La répartition de notre échantillon selon le sexe montrait une distribution égale entre les hommes et les femmes. L'âge moyen de la population étudiée était de 39,3 ± 18,4 ans, avec 54,8% des patients dont l'âge était compris entre 30 et 59 ans. Les activités socioprofessionnelles retrouvées en majorité sont femmes au foyer et agriculteur. Moins de la moitié des patients avaient atteint le niveau d'éducation secondaire (47,3%) avec 11,8% d'analphabètes. La plupart des patients vivaient en famille, et étaient mariés ou en concubinage pour 50,4% d'entre eux. Seulement un patient savait parler une des langues natives du Pérou; l'aimara. La grande majorité des patients étaient de religion catholique et natifs de la région de Tumbes.

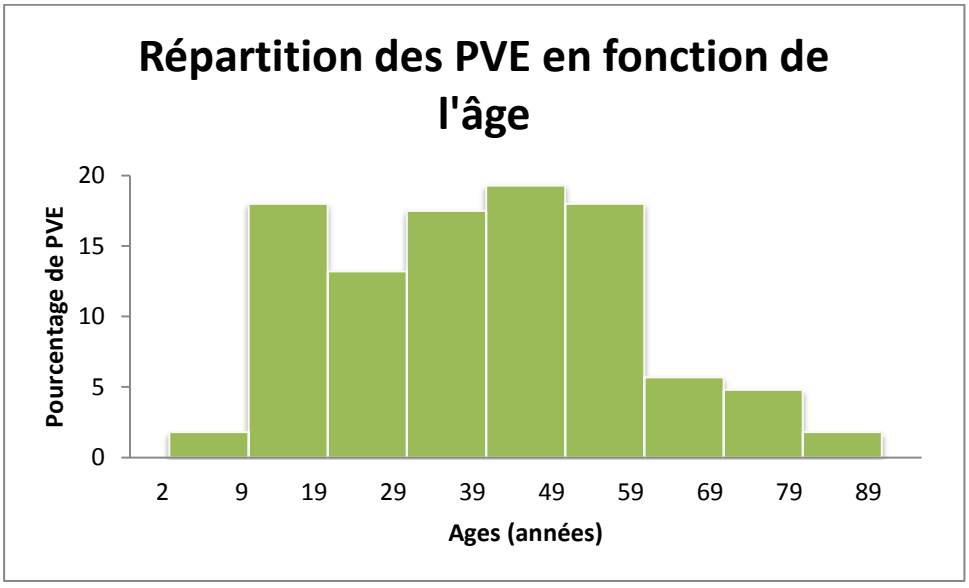

Figure 6 : Histogramme de répartition des personnes vivant avec l'épilepsie en fonction de l'âge

Tableau 1: Caractéristiques sociodémographiques des patients épileptiques

	Patients PMTEP (*n=228*)	
	Effectif	Pourcentage (%)
Sexe (homme)	113	49,6
Activité socio-professionnelle		
Femme au foyer	69	**30,3**
Agriculteur	66	**29,0**
Etudiant	32	14,0
Sans profession	28	12,3
Autres	18	7,9
Professeur	7	3,1
Commerçant	6	2,6
Eleveur	1	0,4
Ouvrier	1	0,4
Niveau d'éducation		
Analphabète	27	**11,8**
Primaire	93	40,8
Secondaire	86	37,7
Supérieur	21	9,2
Autres	1	0,4
Mode de vie		
Famille	214	**93,9**
Seul	14	6,1
Etat civil		
Célibataire	100	43,9
Marié	73	32,0
Concubin	42	18,4
Divorcé ou séparé	7	3,1
Veuf	6	2,6
Enfants		
Avec enfants	131	57,5
Religion		
Catholique	209	91,7
Evangélique	18	7,9
Autres	1	0,4
Langues natives parlées		
Aucune	227	99,6
Aimara	1	0,4
Région de naissance		
Tumbes	192	84,2
Piura	28	12,3
Autres	7	3,1
Ne sait pas	1	0,4

5.1.b Tradipraticiens

5.1.b.1 Flow-chart

Quinze tradipraticiens ont été identifiés dans notre zone d'étude ; dix ont participé. Parmi les raisons de non-participation des 5 tradipraticiens: 2 ont renoncé catégoriquement, 1 tradipraticien demandait 200 soles, la monnaie péruvienne, pour donner les informations qui nous intéressaient et 2 tradipraticiens n'ont pas pu être localisés ; l'un étant de voyage dans la région de Piura et l'autre travaillant dans un autre village comme agriculteur. Le flow-chart est présenté en figure 7.

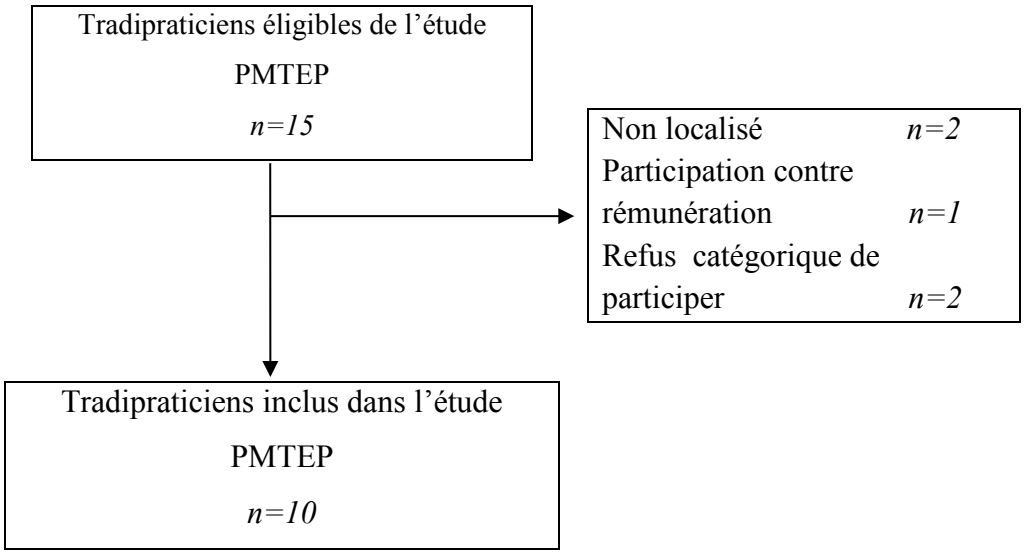

Figure 7: Diagramme de flux du nombre de tradipraticiens de l'étude PMTEP

5.1.b.2 Caractéristiques des tradipraticiens

Le profil type du tradipraticien qui a été retrouvé est que c'est un homme marié, vivant en famille, avec des enfants, et de religion catholique exclusivement. Nous avons observé que les tradipraticiens rencontrés dans notre zone d'étude proviennent tous de la région Nord du Pérou (départements de Tumbes et Piura), et ne parlaient pas de langues natives de leur pays. Les tradipraticiens natifs du département de Piura étaient originaires de la province de Huancabamba, fameuse pour sa pratique de la médecine traditionnelle par des « maîtres curanderos » autour des lagunes sacrées. Les caractéristiques socio-démographiques des tradipraticiens sont rapportées dans le tableau 2.

Tableau 2: Caractéristiques sociodémographiques des tradipraticiens

Caractéristiques des tradipraticiens (*n=10*)		
	Effectif	Pourcentage (%)
Sexe (homme)	8	80,0
Mode de vie		
Famille	9	90,0
Seul	1	10,0
Etat civil		
Célibataire	1	10,0
Marié	5	50,0
Concubin	2	20,0
Veuf	2	20,0
Enfants		
Oui	9	90,0
Non	1	10,0
Religion		
Catholique	10	100,0
Langues parlées		
Espagnol	10	100,0
Département de provenance		
Tumbes	6	60,0
Piura	4	40,0

5.2 Etat des lieux du traitement de l'épilepsie dans la zone d'étude

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

5.2.a Recours à un traitement médical : combinaison de la médecine conventionnelle et traditionnelle

5.2.a.1 Recours à la médecine traditionnelle

Le pourcentage de recours à la médecine traditionnelle était de 66,7%. Ce pourcentage correspond aux nombres de patients qui ont utilisé des remèdes à base de plantes et/ou des rituels et/ou des remèdes composés d'animaux et de minéraux. Le tableau 3 montre la répartition des remèdes traditionnels utilisés par les patients et par les curanderos pour soigner les patients.

La proportion de patients épileptiques ayant déjà utilisé des plantes au cours de leur maladie était de 60,5%. Il était intéressant de constater que les traitements à base de plantes sont de loin les plus populaires ; 90,8% des patients ayant utilisé la médecine traditionnelle ont utilisé des plantes. En parallèle, dans la population des tradipraticiens, 100% avaient prescrit un remède à base de plantes, alors que nous observons une discordance dans les pratiques des patients et des tradipraticiens concernant l'utilisation des rituels et remèdes d'origine animale et minérale.

Tableau 3: Répartition des remèdes traditionnels utilisés

	Patients (*n=228*)		Tradipraticiens (*n=10*)	
	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)
Nombre de personnes ayant utilisé un remède traditionnel	152	66,7	10	100,0
Nombre de personnes ayant utilisé au moins un remède à base de plantes	138	**60,5**	10	100,0
Nombre de personnes ayant traité ou été traitées par des rituels	36	15,8	9	90,0
Nombre de personnes ayant utilisé au moins un remède d'origine minérale et/ou animale	5	2,2	6	60,0
Nombre de personnes ne sachant pas le type de remède traditionnel utilisé	6	2,6	0	0

5.2.a.2 Recours à la médecine conventionnelle

Le pourcentage de recours aux médicaments anti-épileptiques (AEs) était de 86,4%. Tous les patients avaient été évalués par les médecins et neurologues du CSG, mais certains n'avaient jamais eu de traitement avec des AEs; la mise en place d'un traitement n'ayant pas été jugée nécessaire au vu de la balance bénéfice/risque.

Un patient épileptique pouvait avoir eu recours à 1 à 6 traitements différents à base d'AEs au cours de sa maladie. Un traitement est défini comme l'association des 2 paramètres Molécule utilisée/Posologie. Par exemple, si un patient prenait la carbamazépine et que la dose était augmentée de 2 à 3 comprimés par jour, le traitement était considéré différent. Au total, pour les 197 patients ayant utilisé au moins un médicament au cours de la pathologie, 304 traitements avec des médicaments avaient été rapportés (tableau 4). La carbamazépine était le médicament largement le plus utilisé, suivi de la phénytoine et du phénobarbital. Près de 30% des patients n'avaient pas souvenir des AEs qui leur ont été prescrits.

Tableau 4: Répartition des médicaments utilisés

	Patients (*n=228*)	
	Effectif	Pourcentage (%)
Nombre de patients ayant utilisé un traitement conventionnel (médicaments)	197	**86,4**
	Nombre total d'utilisations de médicaments (*n=304*)	
Carbamazépine	101	33,2
Phénitoine	54	17,8
Phénobarbital	22	7,2
Acide valproique	17	5,6
Clonazepam	6	2,0
Diazepam	4	1,3
Autres	9	3,0
Ne sait pas	91	29,9

L'utilisation d'un remède traditionnel et d'un médicament AE au cours de la maladie a été retrouvée pour 125 patients, ce qui représente un pourcentage de 54,8%.

Cent quarante-cinq patients épileptiques qui avaient été traités et diagnostiqués ne prennent plus de médicaments AEs pour leur pathologie, contre 83 qui sont encore traités à ce jour. Le treatment gap était de 64%.

5.2.b La cause de la maladie pour les tradipraticiens et les patients

Les causes de la maladie citées par les patients et les tradipraticiens, ont été rapportées dans le tableau 5 par ordre décroissant. Les patients pouvaient évoquer plusieurs causes qu'ils pensaient responsables de leur maladie (réponse multiple). L'analyse des réponses a permis de mettre en évidence que 28,5% des patients n'avaient pas connaissance de la cause de leur épilepsie et que peu de patients avaient connaissance de plus d'une étiologie. Les « problèmes émotionnels » ; états de stress, anxiété, colère, problèmes familiaux avaient été cités majoritairement par les patients; suivi par la neurocysticercose et l'hérédité. Près de 10% des patients ont évoqué la sorcellerie et les esprits malins comme cause possible de leur maladie. La fièvre et l'ingestion d'un certain type de nourriture (fruits, poisson, café et glace principalement) comme déclencheur des crises étaient également cités. Les autres causes citées au minimum deux fois étaient la survenue des crises suite à la consommation de porc, les problèmes liés à la grossesse, la présence d'un parasite, une hypertension artérielle, un changement de lune, une hydrocéphalie, une tumeur, une céphalée, une paralysie et des troubles liés à la croissance.

Tableau 5: Causes de l'épilepsie citées par les patients et les tradipraticiens

	Patients (*n=228*)		Tradipraticiens (*n=10*)	
	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)
Causes de l'épilepsie citées:				
Ne sait pas	65	28,5	0	0
Connaissance=1 cause	144	**63,2**	0	0
Connaissance>1 cause	19	8,3	10	100,0

	Citations des patients (*n=168*)		Citations des tradipraticiens (*n=32*)	
	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)
Nombre de citations des causes suivantes:				
Problemas emocionales (émotion forte)	41	**24,4**	5	**15,6**
Neurocisticercosis (neurocysticercose)	30	**17,9**	3	9,4
Herencia (hérédité)	16	9,5	5	**15,6**
Brujeria (sorcellerie)	15	8,9	1	3,1
Fiebre (fièvre)	10	6,0	2	6,3
Comida (nourriture)	10	6,0	9	**28,1**
Temperatura (choc thermique)	8	4,8	2	6,3
Golpe en cabeza (traumatisme crânien)	7	4,2	0	0
Autres	31	18,5	5	15,6

5.2.c Traitement de première intention de l'épilepsie dans une communauté rurale du nord du Pérou

Le chaman était la personne consultée majoritairement en 1ère intention par les patients épileptiques dans notre zone d'étude. La consultation se déroule dans un cabinet de consultation, qui est le plus souvent le domicile du tradipraticien. Les médecins et neurologues arrivent ensuite, principalement consultés à l'hôpital et au Centre de Santé Global. Les autres personnes consultées en 1ère intention sont des infirmiers, des yerbateros ou encore des membres de la famille du patient.

Les traitements de 1ère intention dans le traitement de l'épilepsie sont les remèdes traditionnels, pour près de 50% des patients. Quinze patients n'ont pas eu de traitement car certains praticiens font une évaluation ou dirigent le patient vers un autre professionnel de santé. Il est intéressant de noter que 3 patients ont bénéficié des 2 types de traitement prescrits simultanément. Les résultats sont rapportés dans le tableau 6.

Tableau 6: Traitement de 1ère intention de l'épilepsie

	Patients (*n=228*)	
	Effectif	Pourcentage (%)
Praticien consulté en 1ère intention		
Curandero	103	45,2
Médecin	96	42,1
Neurologue	15	6,6
Autres	12	5,3
Ne sait pas	2	0,9
Lieu de la 1ère consultation		
Consultation du curandero	103	45,2
Hôpital	36	15,8
Centre de Santé Global	34	14,9
Poste de Santé	18	7,9
Clinique	14	6,1
Autres	12	5,3
Cabinet médical	7	3,1
Ne sait pas	4	1,8
Traitement de 1ère intention		
Remèdes traditionnels	107	46,9
Traitement conventionnel (médicaments)	102	44,7
Les deux types de traitement	3	**1,3**
Sans traitement	15	6,6
Ne sait pas	1	0,4

5.3 Comparaison des caractéristiques des patients n'ayant jamais utilisé de plantes et de ceux ayant consommé des plantes

5.3.a Comparaison des caractéristiques socio-démographiques

La comparaison de la moyenne d'âge des patients n'ayant jamais utilisé de plantes, qui est de 37,4 ± 18,9 ans avec celle de ceux ayant utilisé des plantes pour traiter leur pathologie (40,5 ± 18,0 ans), ne montre pas de différence significative (p=0,213).

Nous pouvons noter que la proportion d'hommes ayant déjà utilisé des plantes était légèrement plus élevée que celle des femmes, et les patients utilisant des plantes avaient un taux d'analphabétisme presque 2 fois supérieur à ceux n'en utilisant pas.

L'analyse avec les caractéristiques socio-démographiques rapportée dans le tableau 7 ne montre pas de différence significative entre les 2 populations.

Tableau 7: Comparaison des caractéristiques sociodémographiques entre les patients ayant déjà utilisé des plantes et les patients n'ayant jamais utilisé de plantes

Patients	Pas de plantes (*n=90*)		Plantes (*n=138*)		
	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)	*p*
Sexe (homme)	42	46,7	71	51,4	0,844
Niveau d'éducation					
Analphabète	7	7,8	20	14,5	
Primaire	36	40,0	57	41,3	
Secondaire	37	41,1	49	35,5	0,843
Supérieur (Technique)	7	7,8	11	8,0	
Supérieur (Universitaire)	2	2,2	1	0,7	
Autres	1	1,1	0	0	
Activité socio-professionnelle					
Femme au foyer	21	23,3	48	**34,8**	
Agriculteur	24	**26,7**	42	30,4	
Etudiant	20	22,2	12	8,7	
Sans profession	10	11,1	18	13,0	
Autres	8	8,9	10	7,3	0,867
Professeur	5	5,6	2	1,4	
Commerçant	1	1,1	5	3,6	
Eleveur	1	1,1	0	0	
Ouvrier	0	0	1	0,7	
Religion					
Catholique	84	93,3	125	90,6	
Evangélique	6	6,7	12	8,7	0,488
Autres	0	0	1	0,7	
Etat civil					
Célibataire	44	48,9	56	40,6	
Marié	30	33,3	43	31,2	
Concubin	12	13,3	30	21,7	0,059
Divorcé	1	1,1	2	1,5	
Séparé	1	1,1	3	2,2	
Veuf	2	2,2	4	2,9	
Région de naissance					
Tumbes	74	82,2	118	85,5	
Piura	11	12,2	17	12,3	0,475
Autres	1	1,1	0	0	
Ne sait pas	4	4,4	3	2,2	

5.3.b Accessibilité au traitement

5.3.b.1 Accessibilité économique

Le salaire minimum au Pérou est de 750 soles et 1 sol correspond à 3,50 euros.

Le prix de la consultation et du traitement chez le tradipraticien, donné par les patients était en moyenne de 79,1 ± 140 soles, avec une médiane à 30 soles et un prix qui variait de 0 soles (cas où le traitement est donné gratuitement) à 800 soles.

Seulement 5 médecins traditionnels avaient accepté de répondre à la question concernant le coût du traitement et de la consultation. Ils avaient donné un prix moyen beaucoup plus élevé, de 247 ± 314 soles, avec une médiane à 150 soles et un prix variant de 15 à 800 soles.

La consultation au CSG et les médicaments AEs étaient gratuits jusqu'en 2012.

5.3.b.2 Accessibilité géographique

Les enquêtes ont été menées dans 31 villages représentés figure 8. Un peu moins de 30% des villages possédait au minimum 1 curandero. La zone appartenant à la province de Tumbes (partie droite de la carte) possédait 9 curanderos répartis dans 8 villages alors que la zone appartenant au district de Contralmirante Villar, qui est une zone plus reculée possédait un unique tradipraticien identifié. Dans le district de Tumbes, les 2 curanderos les plus proches étaient à une distance de 996 m et les 2 plus éloignés à 14 464 m.

Le village le plus proche du CSG appartenant à notre zone d'étude est à une distance de 8 km et celui le plus éloigné est à 60 km. Or, les accès étant difficiles, la plus petite distance se parcoure en 20 minutes et la plus longue distance en 3 heures. Depuis 2012, les patients doivent se déplacer au CSG pour avoir une consultation et obtenir leurs traitements AEs.

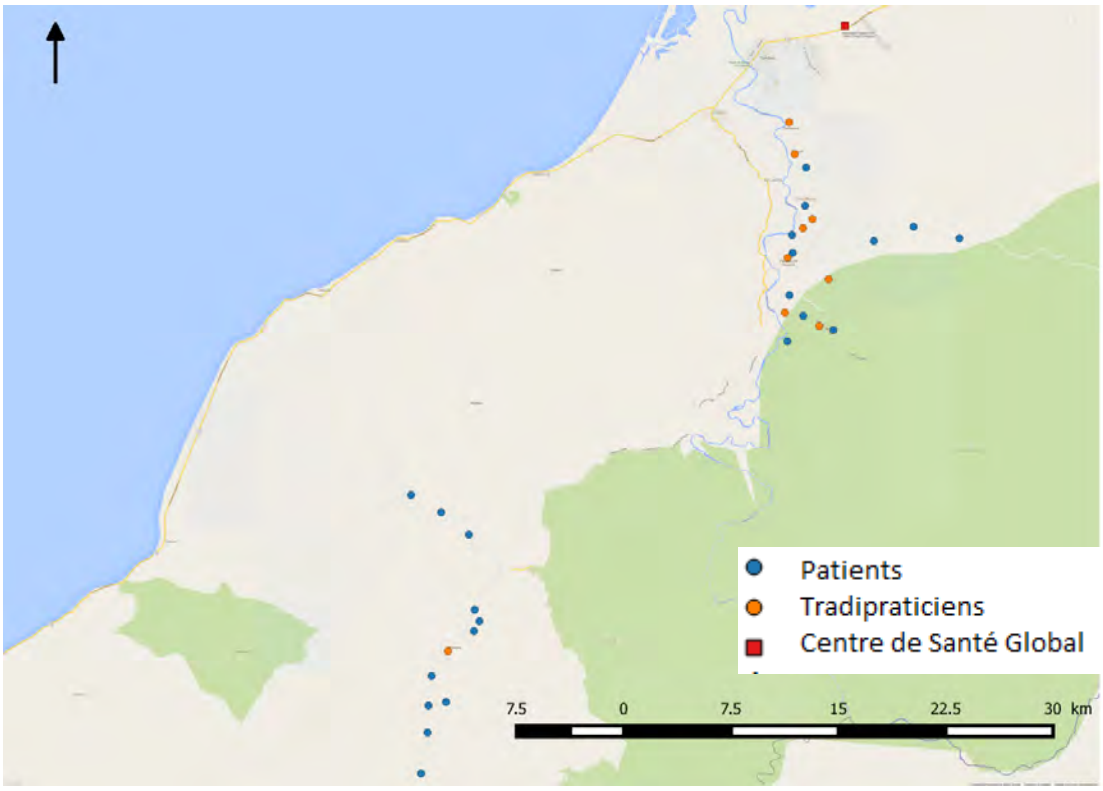

Figure 8: Localisation des villages avec des patients et tradipraticiens et localisation du Centre de Santé Global, QGIS 2.10.1

5.3.c Comparaison des facteurs liés à l'itinéraire thérapeutique du patient

La perception de l'efficacité de chaque traitement a été évaluée en demandant aux patients de classifier en traitement : efficace/d'efficacité moyenne/ inefficace. Le critère de jugement était de demander aux patients si leur traitement avait réduit le nombre de crises. Les effets indésirables des traitements avaient été relevés. Cela a été réalisé pour les remèdes à base de plantes et les médicaments AEs. Les résultats pour les traitements à base de plantes sont rapportés dans le tableau 8 et les résultats pour les médicaments AEs dans le tableau 9.

Parmi les 138 patients ayant utilisé un remède à base de plantes, certains patients ont pris plusieurs remèdes au cours de leur maladie; ce qui fait un total de 171 traitements traditionnels évalués. Soixante pourcent des patients disaient avoir eu recours à un remède de plantes efficace et un peu plus de 30% des patients avaient décrit une efficacité moyenne ou mauvaise. Seulement 2 effets indésirables avaient été observés, de type céphalées et agitation.

Tableau 8: Efficacité et effets indésirables des traitements à base de plantes

Patients prenant des plantes	**Nombre de traitements traditionnels** (*n=171*)	
	Effectif	Pourcentage (%)
Efficacité évaluée par les patients		
Bonne	103	**60,2**
Régulière	30	17,5
Mauvaise	31	18,1
Ne sait pas	7	4,1
Présence d'effets indésirables		
Oui	2	**1,2**

L'évaluation comparée de l'efficacité des médicaments AEs (tableau 9) montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les patients n'ayant jamais utilisé de plantes et pour ceux en ayant utilisé. Des effets indésirables avaient été retrouvés pour environ 13% des traitements conventionnels.

Tableau 9: Comparaison de l'efficacité et des effets indésirables des AEs pour les patients ayant utilisé des plantes et les patients n'ayant jamais utilisé de plantes

	Nombre total de traitements conventionnels				
	Pour les patients n'ayant jamais utilisé de plantes (*n=177*)		Pour les patients ayant utilisé des plantes (*n=275*)		
	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)	p
Efficacité des traitements conventionnels					
Bonne	133	75,1	191	69,5	
Régulière	16	9,0	31	11,3	
Mauvaise	21	11,9	47	17,1	
Ne sait pas	7	4,0	6	2,2	0,934
Effets indésirables des traitements conventionnels					
Oui	22	**12,4**	36	**13,1**	

L'âge de survenue de la première crise n'était pas significativement différent chez les patients ayant utilisé des plantes et chez les patients qui n'avaient pas eu de traitement à base de plantes comme il est montré dans le tableau 10. Cependant, nous observons une différence significative concernant la durée de la maladie (p=0,003); en moyenne, la maladie est de 5 ans plus longue chez les patients ayant pris des plantes. Le nombre d'intervalles thérapeutiques correspond au nombre total de fois où le patient a eu un changement de traitement pour sa

maladie. Il est significativement plus grand pour les patients ayant pris des plantes (p< 0,0001).

Tableau 10: Comparaison des facteurs temporels pour les patients ayant utilisé des plantes et les patients n'ayant jamais utilisé de plantes

Patients	Pas de plantes (*n=90*)		Plantes (*n=138*)		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	*p*
Age de survenue de la première crise (ans)	18,5	17,1	13,5	11,7	0,067
Durée de la maladie (années)	9,0	12,3	14,4	15,2	**0,003**
Nombre d'intervalles thérapeutiques	2,2	1	3,3	1,2	**< 0,0001**

5.3.d Une discordance entre les préférences et les pratiques observées

Les préférences des patients pour un type de traitement particulier sont reportées dans le tableau 11. Nous observons une différence significative des traitements préférés par les patients prenant des plantes et les patients ayant utilisé seulement un AE. Dans les deux cas, les patients ont déclaré préférer soigner leur maladie avec des médicaments AEs.

Tableau 11: Traitements « préférés » des patients épileptiques

Patients	Pas de plantes (*n=90*)		Plantes (*n=138*)		
	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)	*p*
Traitement conventionnel	44	**48,9**	51	**37,0**	**0,024**
Traitement avec des plantes	17	18,9	48	34,8	
Les 2 traitements simultanés	19	21,1	32	23,2	
Ne sait pas	10	11,1	7	5,1	

5.4 Espèces végétales utilisées dans le traitement de l'épilepsie

Les dix tradipraticiens ont été interrogés sur leur lieu de travail qui est également leur domicile. Les patients avaient donné les noms de tradipraticiens en toute discrétion ; le personnage est très respecté dans les villages. Nous avons relevé les informations concernant les connaissances et pratiques de soins des tradipraticiens administrées aux patients épileptiques.

5.4.a La médecine traditionnelle

5.4.a.1 Les connaissances du tradipraticien

Les tradipraticiens ont tous déclaré connaître la maladie nommée « épilepsie ». Huit d'entre eux connaissaient des patients avec cette pathologie et les 10 tradipraticiens avaient connaissance de remèdes pour la traiter.

Quand nous avons demandé aux chamans de décrire les symptômes de cette maladie, ils ont tous cité les convulsions. Deux tradipraticiens ont séparé l'épilepsie en deux types ; celle de l'enfant et l'épilepsie de l'adulte qui pour eux se traitent différemment. Trois tradipraticiens ont cité inflammation, douleurs cardiaques, « paralysie du cœur » et douleurs abdominales comme symptômes associés. Deux tradipraticiens ont cité d'autres symptômes comme la chute, l'émission de salive.

5.4.a.2 Les attitudes des tradipraticiens

Neuf tradipraticiens affirmaient savoir diagnostiquer la maladie. Ils annonçaient un temps de guérison moyen de 10,2 ± 17,9 mois, avec une médiane de 4,3 mois et un temps de guérison minimum de 15 jours et maximum de 5 ans.

Trois tradipraticiens affirmaient qu'un patient épileptique doit venir consulter une seule fois pour guérir de sa maladie, alors que pour 6 d'entre eux, cela nécessitait 3 consultations au minimum. Un curandero adaptait le nombre de consultations en fonction du patient.

Le tradipraticien recommandait la consultation en présence d'un membre de la famille du patient dans près de 83% des cas.

Un peu moins de 75% des patients affirmaient que leur remède traditionnel était préparé par le tradipraticien alors que tous les curanderos interrogés disaient le faire eux-mêmes.

Tableau 12: Attitudes du tradipraticien

	Attitudes décrites par les patients (*n=163*)		Attitudes décrites par les chamans (*n=10*)	
	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)
Nombre de consultations				
Une seule fois	21	12,9	3	30,0
Deux fois	22	13,5	0	0
Plus de trois fois	93	**57,1**	6	60,0
Autres	19	11,7	1	10,0
Ne sait pas	8	4,9	0	0
Accompagnement du patient				0
Seul	8	4,9		
Avec sa famille	135	**82,8**	10	100,0
Autres	18	11,0	0	0
Ne sait pas	2	1,2	0	0
Préparation du remède				
Tradipraticien	118	**72,4**	10	100,0
Hierbatero	10	6,1	0	0
Le patient lui-même	11	6,7	0	0
Un membre de la famille	23	14,1	0	0
Ne sait pas	1	0,6	0	0

5.4.b Les pratiques de soin des tradipraticiens

5.4.b.1 Les remèdes à base de plantes

Cent soixante-trois remèdes à base de plantes ont été recensés par les patients et 12 remèdes par les tradipraticiens. Parmi ces derniers, 9 tradipraticiens ont cité 1 remède à base de plantes et 1 tradipraticien a cité 3 remèdes utilisés dans le traitement de l'épilepsie.

La majorité des remèdes à base de plantes est délivrée sous forme de « botellas curadas » ; bouteilles contenant un mélange de plantes effectué par le chaman. Les plantes sont préalablement préparées sous forme de décoction ou de macération, avant d'être conditionnées en bouteille.

La voie orale est très largement retrouvée, avec moins de 5% des remèdes appliqués par voie topique.

Les traitements étaient majoritairement pris tous les jours, et associés dans 84% des cas à un régime alimentaire qui interdisait la consommation de viande de porc, canard, dinde, bœuf, d'aliments glacés, de piment, de café, boissons gazeuses et quelquefois de poisson.

Tableau 13: Tableau descriptif des remèdes à base de plantes

Nombre de remèdes à base de plantes	Cités par les patients (*n=163*)		Cités par les tradipraticiens (n=12)	
	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)
Type de remède employé				
"Botella curada" (bouteilles curatives)	113	**69,3**	11	**91,7**
"Té" (infusion de plantes)	18	11,0	0	0
"Agua" (eaux curatives)	16	9,8	1	8,3
"Baños" (bains)	4	2,5	0	0
Autres	10	6,1	0	0
Ne sait pas	2	1,2	0	0
Voie d'administration des remèdes				
Voie orale	155	**95,1**	12	**100,0**
Voie topique	8	4,9	0	0
Fréquence de prise				
Prise unique	6	3,7	1	8,3
Journalier	126	**77,3**	10	**83,3**
Un jour sur deux	3	1,8	1	8,3
Hebdomadaire	3	1,8	0	0
Bimensuel	1	0,6	0	0
Autres	5	3,1	0	0
Ne sait pas	19	11,7		0
Régime alimentaire associé au traitement	137	**84,0**	12	100,0

5.4.b.2 Informations recueillies sur les espèces végétales utilisées

Sur les 138 patients prenant un remède à base de plantes, 45 patients soit 32,6% ont été capables de donner le nom des espèces végétales contenues dans le ou les remèdes qu'ils utilisaient pour traiter l'épilepsie.

Les noms de plantes ont été collectés auprès des patients et des tradipraticiens. Ils ne connaissaient pas les noms scientifiques des espèces végétales ; les noms vernaculaires ont été relevés et sont présentés dans le tableau en annexe 7.

Au total, 66 espèces différentes ont été citées. Il est intéressant de constater que les patients ont donné le nom d'un plus grand nombre d'espèces que les tradipraticiens ; 51 espèces pour

les patients contre 37 citées par les tradipraticiens. Seulement 23 espèces sont retrouvées citées par à la fois les tradipraticiens et les patients ; ce qui représente 35% des espèces.

La plante qui a été le plus citée par les patients est la racine de « valeriana », qui représente à elle seule 25% des espèces végétales citées. Or, il existe plusieurs espèces végétales désignées par le nom de « valeriana » ; il est donc difficile de connaître le nom de l'espèce en question. Viennent ensuite 4 plantes utilisées chacune dans 8% des cas ; il s'agit de la feuille de la « hierba del susto », la « lima » (utilisation du fruit, de l'écorce et de la fleur), la feuille ou la plante entière de « paico » et les tiges, feuilles ou la plante entière de « ruda ».

Concernant les espèces végétales citées par les tradipraticiens, nous retrouvons le fruit de la « nuez moscada » cité dans 14% des cas. Viennent ensuite les tiges ou la plante entière de « toronjil » et la racine de « valeriana » utilisées dans 11% des cas par les tradipraticiens. Les fruits de l' « ashango », du « cedron » et de l' « espingo », la plante entière ou la fleur ou la feuille de la « hierba del susto » et la plante entière ou la feuille de « romero » sont utilisés dans 8% des cas chacun.

Nous observons qu'il y a approximativement 60% des espèces qui n'ont été citées qu'une fois par les patients et par les tradipraticiens, ce qui semble difficile pour mettre en évidence une convergence d'usage d'une espèce végétale dans le traitement de l'épilepsie.

Concernant le travail de collecte, 41 espèces végétales et 91 échantillons (plusieurs échantillons par espèce) ont été collectés. Vingt-huit espèces végétales ont été identifiées par le botaniste de l'université de Trujillo. Les noms scientifiques des espèces végétales identifiées sont donnés en annexe 8.

5.4.c Sélection et extraction des espèces végétales

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

Les 4 espèces végétales sélectionnées selon nos critères de sélection étaient *Melissa officinalis*, *Myristica fragrans, Rosmarinus officinalis* et *Valeriana officinalis.*

Les extraits obtenus par macération éthanolique et ceux obtenus avec l'extraction accélérée de solvant n'ont pas montré de différences qualitatives sur le profil chromatographique.

Les doses testées étaient déterminées à partir de celles retrouvées dans la littérature (annexe 9). Pour *Valeriana officinalis*, les doses de 800 mg/kg pour l'extrait aqueux et de 500 mg/kg pour l'extrait éthanolique ont été retenues. Pour *Melissa officinalis*, les doses de 400 mg/kg pour l'extrait aqueux et de 200 mg/kg pour l'extrait éthanolique ont été retenues.

Un total de vingt-quatre échantillons d'extraits éthanoliques et aqueux de *Melissa officinalis* et *Valeriana officinalis* furent préparés pour évaluation de l'activité anti-épileptique sur des modèles de rongeur.

5.4.d Evaluation *in vivo* des extraits de plantes sélectionnées

Sur le modèle MTLE, nous observons l'effet des extraits éthanoliques et aqueux de *Melissa officinalis* et *Valeriana officinalis* entre 10 et 70 minutes après l'administration des extraits (N=4). Les résultats sont présentés en figure 9.

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

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

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

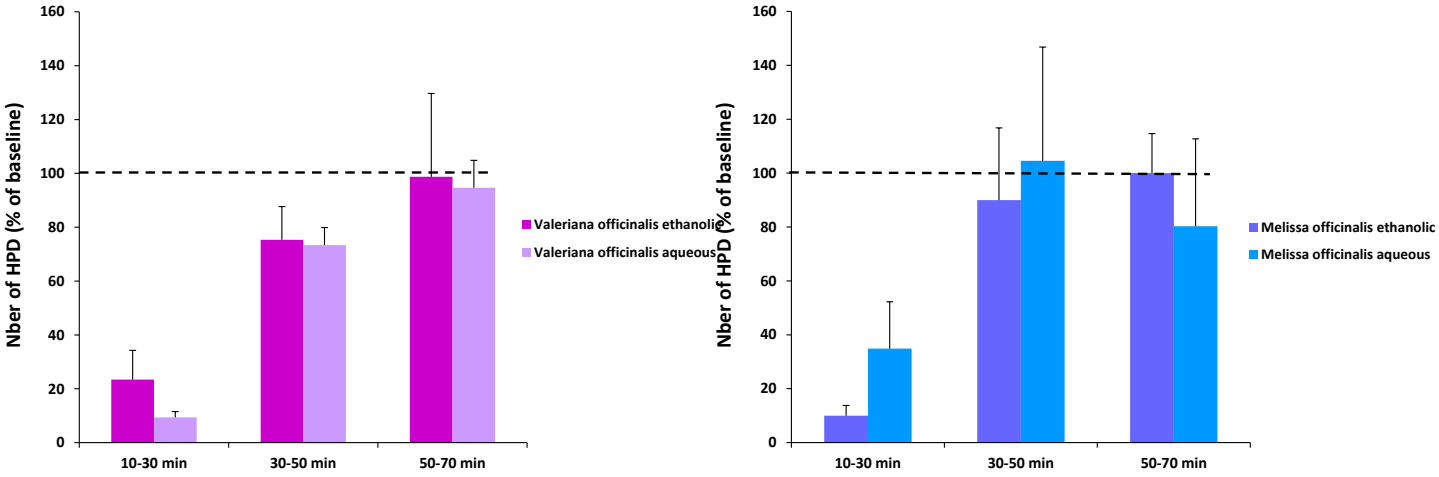

Figure 9: Effet des extraits de *Valeriana officinalis* et de *Melissa officinalis* sur le nombre d'HPD

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

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

6. Discussion

6.1 Recours aux plantes médicinales dans le traitement de l'épilepsie

Le travail présenté ici rapporte le pourcentage de patients utilisant ou ayant utilisé des plantes pour traiter leur épilepsie dans une communauté rurale du Nord du Pérou, qui est de 60,5%.

Nous pouvons expliquer la forte proportion observée dans cette population par les connaissances liées à l'utilisation de la médecine traditionnelle. En effet, le pourcentage de recours aux plantes est fortement rattaché aux traditions et à l'environnement. L'OMS rapporte une utilisation de 40% de la médecine traditionnelle en Colombie et 70% au Chili (28), mais aucun chiffre n'était disponible pour le Pérou. Grâce à cette étude, nous avons calculé le pourcentage global de recours à la médecine traditionnelle qui est de 66,7%, très proche du pourcentage obtenu au Chili. Si l'on compare ce pourcentage avec le chiffre de 60,5% de recours aux plantes, nous pouvons conclure que les plantes sont très majoritairement utilisées ; loin devant les autres types de remèdes traditionnels ; les rituels dont le pourcentage est proche de 16% et les animaux et minéraux (un peu plus de 2%). Cela peut être mis en relation avec les connaissances sur les causes de la maladie. En effet, les rituels et l'utilisation d'animaux et minéraux, sont le plus souvent utilisés pour combattre les mauvais esprits, les sorts jetés par un sorcier et les esprits malins. Or, un peu moins de 9% des patients pensent que la maladie est liée à une cause surnaturelle, ce qui pourrait expliquer le faible recours aux rituels par les patients. En effet, une démystification de la maladie a probablement été faite dans la zone d'étude, grâce aux connaissances apportées par le Centre de Santé Global sur l'épilepsie et la mise en évidence de la neurocysticercose comme étiologie principale (responsable de 50% des épilepsies dans la zone (10)). Or, seulement 18% des patients la citent comme étiologie possible de l'épilepsie et de plus, nous constatons que la proportion de chamans utilisant des rituels pour l'épilepsie est de 90%, ce qui est en contradiction avec les 16% retrouvés chez les patients. Nous pouvons entrevoir qu'il y a une stigmatisation non seulement sur la maladie en tant que telle, mais aussi sur les pratiques associées ; au cours des entretiens, certains patients n'ont par exemple pas su nous donner le nom d'un curandero alors qu'ils affirment avoir été le voir quelques mois plus tôt. De même, certains patients ne veulent pas raconter leur expérience chamanique, de par les superstitions existant autour des pratiques des chamans ; si le secret est dévoilé, le traitement ne marchera plus…

En première intention dans le traitement de l'épilepsie, le pourcentage de recours aux médicaments anti-épileptiques (AEs) est de 44,7% contre 46,9% pour le recours aux plantes. Le déficit thérapeutique a été réduit entre 2006 et 2015 puisqu'il était de 75% (10) avant l'intervention du Centre de Santé Global (CSG) et que nous avons déterminé un déficit thérapeutique de 64% lors de notre étude. Le recours aux plantes pourrait être un facteur explicatif du déficit thérapeutique malgré le contexte particulier du CSG de Tumbes autorisant une accessibilité économique et géographique facilitée pour les patients épileptiques. Tous les patients interrogés ont été évalués pour leur pathologie par un médecin et un neurologue. La molécule la plus fréquemment citée est la carbamazépine, suivie de la phénytoine et du phénobarbital qui sont des AEs de 1ère génération des crises partielles et généralisées tonico-cloniques. On retrouve également quelques patients sous acide valproïque, AE polyvalent. Cela s'explique par le fait que les AEs de 1ère génération ont un coût moins élevé et surtout ce sont les seuls disponibles au CSG.

Le curandero est la personne consultée en 1ère intention dans 45,2% des cas de notre zone d'étude, malgré la présence du CSG (15% des patients s'adressent en premier à ce dernier). Ce paramètre est cependant difficile à évaluer car d'un côté, le CSG existe depuis une dizaine d'années (ce qui est peu à l'échelle d'une maladie chronique comme l'épilepsie), mais de l'autre, il est connu par les patients car la consultation ainsi que la distribution des médicaments est gratuite. Il est intéressant de mettre en évidence que trois patients ont eu recours en même temps, en 1ère intention, à un remède à base de plantes et à un AE. Cela est possible, car certains curanderos n'hésitent pas à rajouter du phénobarbital à leurs préparations à base de plantes. De même, certains médecins conseillent aux patients d'associer des plantes, principalement sous forme d'infusion à leur traitement AE.

Pour expliquer ce fort pourcentage de recours aux plantes, nous discuterons dans un premier temps des caractéristiques socio-démographiques, puis de l'accessibilité au traitement, des facteurs liés à l'itinéraire thérapeutique, et enfin des traitements « préférés » des patients.

Aucune des caractéristiques socio-démographiques testées: âge, niveau d'éducation, activité professionnelle, religion, état civil et région de provenance, ne montre une différence significative entre les patients prenant des plantes et les patients ne consommant pas de plantes. Nous aurions pu nous attendre à retrouver un plus grand pourcentage de patients catholiques prenant des remèdes à base de plantes, la religion évangélique interdisant ce type

de pratiques, mais il s'avère que cela ne semble finalement pas influencer le recours aux plantes.

Un peu plus de 50% des patients ont déjà eu recours aux deux types de traitements: AEs et plantes au cours de leur vie. Cela peut traduire un manque d'efficacité ou la présence d'effets indésirables pour l'un ou l'autre des traitements utilisés. L'efficacité des remèdes naturels et des AEs a été évaluée de manière subjective, en posant la question aux patients si le traitement avait fonctionné et s'ils avaient eu des effets indésirables suite à la prise des traitements. Soixante pourcent des patients ont jugé que le traitement à base de plantes avait fonctionné contre 70% d'efficacité pour les AEs. Environ 1% des patients a eu un effet indésirable avec les plantes vs 13% pour les médicaments. Ce pourcentage reste nettement inférieur à celui retrouvé dans la littérature qui donne un pourcentage de patients souffrant d'effets indésirables des médicaments AEs compris entre 30 et 40% (73). De plus, il était intéressant d'évaluer si le manque d'efficacité perçue et les effets indésirables des médicaments AEs pouvaient expliquer le recours aux plantes, mais il n'est pas apparu de différence significative. La majorité des patients préfère prendre un traitement AE, même s'ils ont déjà utilisé des plantes pour soigner leur maladie. Les raisons évoquées principalement sont la sécurité d'avoir un traitement plus efficace et la facilité de prise. Cependant, les réponses à ces critères subjectifs peuvent être biaisées, car les enquêteurs se sont identifiés comme appartenant au CSG ; le même qui a distribué les AEs… et la stigmatisation des pratiques face à l'utilisation de plantes peuvent rentrer en jeu.

C'est pourquoi nous avons considéré un critère objectif de l'efficacité qui est le nombre d'intervalles thérapeutiques pour chaque patient, c'est-à-dire le nombre de fois où le patient a eu recours à un traitement différent. Le recours à un nombre élevé de traitements successifs implique que le patient n'est pas satisfait, et donc que le traitement n'est pas efficace ou qu'il provoque des effets indésirables. Il y a une différence significative entre les patients qui ont déjà pris des plantes et ceux n'en ayant pas consommé ; les patients ayant déjà pris des plantes ont un nombre d'intervalles thérapeutiques plus élevé. Cependant, notre étude est transversale, donc nous ne pouvons pas affirmer le sens de l'association et seulement émettre des hypothèses ; un nombre d'intervalles thérapeutiques plus important traduirait-il une maladie plus difficile à contrôler ? Ou au contraire est-ce l'utilisation de plantes qui empêcherait le contrôle optimal de la maladie ?

Nous avons évalué l'accessibilité financière des patients aux traitements de l'épilepsie. Le coût moyen d'un traitement rapporté par les patients pour un remède traditionnel est d'environ 80 soles, alors que le prix donné par le tradipraticien est de 250 soles. La différence de prix peut s'expliquer par le fait que certains patients achètent directement les plantes aux yerbateros, au marché, ce qui revient beaucoup moins cher que les bouteilles à base de plantes faites par le chaman. Le salaire minimum au Pérou est de 750 soles (74) ; le prix du traitement représente donc de 10 à 30% du salaire minimum, ce qui constitue une dépense conséquente pour le foyer. Au début de la mise en place du projet par le CSG, les traitements ont été distribués gratuitement et à domicile. Après quelques années, les traitements étaient déposés dans le poste de soins (sorte de petit dispensaire qui peut dispenser les premiers soins) présent dans chaque village. Depuis 2012, le CSG ne dispose plus des moyens pour aller distribuer les AEs gratuitement dans les villages, mais les patients peuvent venir au CSG pour bénéficier d'un suivi et d'une consultation gratuits. Or, certains patients qui habitent à 3 heures de route n'ont pas la possibilité de venir régulièrement au CSG et d'acheter les médicaments AEs...

De manière générale, lors de la phase de validation de notre questionnaire, un résultat intéressant est que nous avons retrouvé une population féminine plus importante, avec un peu plus de 67% de femmes contre seulement 50,4% dans l'étude PMTEP. Ceci peut s'expliquer par l'activité professionnelle ; en effet, plus de 30% des patients sont femmes au foyer donc ont la possibilité de venir au CSG contrairement à la plupart des hommes qui sont agriculteurs, et que nous avons retrouvés plus facilement sur le terrain, à leur domicile, en dehors des horaires des travaux agricoles.

Cette étude est la première qui s'intéresse au parcours de soin global d'une personne épileptique, notamment en interrogeant les patients et les tradipraticiens. Les patients inclus sont issus d'une enquête porte-à-porte en population générale, donc l'étude possède une bonne représentativité. Les questionnaires d'enquête ont été validés en deux phases ; ce qui a permis d'améliorer la compréhension linguistique et culturelle du questionnaire par le patient et d'évaluer l'adéquation de la réponse à l'objectif fixé pour cette question. Un contrôle qualité des données a été réalisé de manière standardisée et en deux étapes ; les questionnaires ont été révisés une première fois sur le terrain, juste après l'enquête, afin de compléter les éventuelles données manquantes directement sur place. Il a ensuite été réalisé une vérification de l'exhaustivité des questionnaires par la personne chargée de la digitalisation.

Cependant, notre étude comporte des limites. Concernant les biais de sélection, les sujets inclus appartenaient à une cohorte de patients épileptiques qui a été diagnostiquée grâce à des critères sélectifs, par le biais d'une enquête neurologique, l'entretien par un médecin et un neurologue. Le diagnostic fiable permet un gain de puissance de l'étude car l'exposition à un traitement à base de plantes est plus fréquente, mais aucun patient n'a été vu seulement par le tradipraticien, ce qui rend l'extrapolation à la population générale difficile. Tous les patients ont été suivis au Centre de Santé Global, qui distribuait gratuitement les médicaments AEs au domicile des patients ou dans les postes de Santé des villages les plus reculés de la zone d'étude, donc les accessibilités financière et géographique sont difficiles à évaluer.

Parmi les patients ayant pris un traitement conventionnel, près de 30% ne se rappelaient pas le nom de l'AE utilisé, car l'enquête faisait appel à la mémoire à long terme des patients : il existe un biais de mémorisation important. Pour le réduire au maximum, les entretiens indirects, en présence de la famille du patient étaient privilégiés. De plus, certains patients avaient tendance à nier leur maladie ; le fait de répondre conjointement avec la famille permettaient également de contrôler ce biais. Un biais culturel a également été observé avec certains patients qui ont tendance à vouloir répondre « correctement » afin d'être bien soignés par le CSG.

Les enquêteurs étant formés pendant une journée à la réalisation de l'enquête, ils connaissaient l'objectif principal de l'étude, ce qui constitue un biais d'information. Ils peuvent insister sur les questions leur paraissant plus pertinentes pour répondre à l'objectif principal et orienter le patient dans ses réponses. Pour essayer d'éviter ce biais, nous utilisons un questionnaire testé et validé. Le nombre élevé de questions pour une communauté rurale (30 minutes d'entretien), peut également constituer un biais d'information ; les patients pouvant se lasser et répondre plus distraitement aux dernières questions.

Enfin, les études transversales ne permettent pas de conclure sur le lien de causalité entre le recours aux plantes et les facteurs associés. De plus, il est difficile d'établir véritablement l'efficacité d'un traitement au vu du nombre moyen de traitements successifs utilisés pour chaque patient. Ce type d'étude permet de soulever des hypothèses qui devront être ensuite testées sur des études de cohorte ou des études cas/témoins. Nos résultats sont difficilement comparables à ceux de la littérature car aucune étude similaire n'a été menée jusqu'alors au Pérou.

Des études pourraient être mises en place dans d'autres parties du pays, afin de pouvoir comparer les résultats avec ceux obtenus dans notre zone d'étude. Il serait intéressant de réaliser une enquête porte-à-porte, afin d'obtenir des chiffres de prévalence du pourcentage de recours aux plantes au Pérou, et dans d'autres pays.

6.2 La médecine traditionnelle et son évaluation

Tous les tradipraticiens interrogés ont cité les convulsions comme symptômes de l'épilepsie, mais les anciennes croyances sur la présence de symptômes cardiaques persistent (4). Il y a une confusion concernant le caractère curable de la maladie ; 100% des chamans ont affirmé que la maladie pouvait être guérie, en moyenne au bout de 10,2 mois avec les traitements prescrits.

L'association aux remèdes traditionnels d'une prohibition alimentaire a été rapportée dans 84% des cas pour les patients et 100% des cas pour les tradipraticiens. Les diètes sont présentes pour de nombreuses maladies et de groupes culturels en Amérique Latine, notamment en Amazonie (75). Concernant l'épilepsie, l'interdiction de consommer du porc et des aliments glacés peut-être directement associée aux croyances sur les causes de la maladie.

Les espèces végétales citées par les patients et tradipraticiens sont des plantes communes, très faciles à se procurer et commercialisées en France. La composition chimique d'une même plante peut cependant varier selon l'écologie du milieu et le biotope, très différents entre le Pérou et la France. Pour éviter ce biais, il faudrait réaliser des extraits de plantes récoltées au Pérou, ce qui n'était pas possible dans le cadre de ce travail. De plus, la comparaison avec les 6 plantes citées dans la littérature, qui proviennent d'une communauté andine, ne montre pas de convergence d'usage (29).

L'espèce végétale la plus fréquemment citée par les tradipraticiens, *myristica fragans* connue en France sous le nom de noix de muscade, possède des propriétés sédatives et analgésiques et est très utilisée dans la médecine indienne (76,77). Une étude a montré un potentiel anti-dépresseur du fruit (78,79) et l'huile essentielle extraite du fruit possède une activité inhibitrice de l'activité locomotrice des souris (80). Une étude met en évidence les propriétés anti-convulsivantes de l'huile extraite du fruit de *myristica fragrans* (81). Dans ce travail, l'activité anti-convulsivante a été testée sur plusieurs modèles *in vivo* d'épilepsie sur la souris ; le pentenyl tetrazole, une molécule pro-convulsivante, et le maximal electroshock

seizure. L'effet anti-convulsivant observé est rapide, de courte durée et dose-dépendant ; il se produit à faible dose alors qu'à plus forte dose, l'huile aurait un effet pro-convulsivant.

La plante la plus largement citée par les patients, *valeriana officinalis* retarderait la survenue de crises provoquées par le pentenyl tetrazole (82). Une autre espèce de valériane, *valeriana edulis*, aurait également un effet anti-convulsivant (83). Ceci est corroboré par la présence de dérivés de l'acide iso-valérique, connus pour avoir une activité anti-convulsivante (84). Au contraire, *valeriana prionophylla* retrouvée au Guatemala ne montre pas d'effet anti-convulsivant (79). L'importance de l'identification de l'espèce est bien soulignée ici car des plantes du même genre n'ont pas les mêmes propriétés pharmacologiques. Dioscoride (40-90), auteur d'une première pharmacopée *De materia medica,* mentionne la valériane comme utilisée traditionnellement dans l'épilepsie (86).

Melissa officinalis (feuilles) citée par les patients et tradipraticiens, présente une convergence d'usage assez élevée. Elle n'est pas connue pour avoir des propriétés anticonvulsivantes mais réduirait le stress oxydant des cellules (87) et agirait au niveau du SNC dans la réduction de la douleur (88).

Les feuilles de *Rosmarinus officinalis* ont été citées à plusieurs reprises au cours de notre étude. Cette plante agirait comme hypoglycémiant pour les patients diabétiques (89,90) et est utilisée dans le syndrome de sevrage de la morphine (91), d'où une potentielle action sur le SNC. Nous n'avons pas retrouvé d'études portant sur les propriétés antiépileptiques du romarin.

Une étude a montré que *passiflora edulis* et *valeriana officinalis*, deux espèces citées par les patients et tradipraticiens lors de l'enquête ethnopharmacologique, pourraient potentialiser les effets indésirables de type somnolence des médicaments AEs. Elle rappelle que les plantes sont des produits actifs, qui doivent être utilisées avec précaution dans le traitement de l'épilepsie car leur activité anti-convulsivante a certes pu être démontrée chez l'animal mais aucune étude n'a mis en évidence la sécurité et l'efficacité chez l'homme (92).

Dans notre étude, il a été compliqué d'établir une correspondance entre noms vernaculaires et scientifiques à partir du moment où les personnes interviewées ne nous ont pas montré la plante. En effet, les remèdes les plus couramment prescrits se présentent sous forme de « botellas curadas », qui sont des mélanges de plantes bouillies en décoction ou des

macérations à froid. Ces remèdes sont préparés par les tradipraticiens et il est difficile d'identifier les espèces contenues dans ces bouteilles. L'interaction entre les différentes plantes pourrait entraîner une synergie d'action et/ou une réduction de la toxicité totale. Ceci peut s'expliquer par la pharmacocinétique (modulation de la biodisponibilité des composés actifs) et/ou par la pharmacodynamie (effet synergique ou antagoniste). Ce type d'interactions est observé également en médecine traditionnelle chinoise, qui utilise le plus souvent des mélanges complexes de plantes (93). Notre étude ne prend pas en compte ce type d'interactions car nous avons évalué l'activité pharmacologique des plantes seules et non des mélanges de plantes.

Les extraits aqueux et éthanoliques que nous avons choisis de réaliser pour les 2 plantes évaluées sont proches des préparations traditionnelles et contiennent des métabolites de polarités différentes ; l'eau permet l'extraction de composés polaires alors que l'éthanol à 96° permet l'extraction de métabolites peu polaires.

Les modèles animaux d'épilepsie choisis pour l'évaluation pharmacologique sont des modèles *in vivo* de la maladie. Ils sont assez lourds à mettre en œuvre par rapport aux modèles *in vitro* et permettent le screening d'un nombre limité de molécules mais ils sont très prédictifs de la maladie. Contrairement à des modèles de « crises » induites par stimulation chimique ou choc électrique aigu, les souris atteintes d'épilepsie du lobe mésio-temporal (MTLE) et les rats qui ont des absences (GAERS) constituent de véritables modèles de maladie chronique avec une électrophysiologie et une histopathologie proches des formes humaines. De plus, les 2 formes d'épilepsie étudiées sont pharmacorésistantes, d'où l'intérêt de chercher de nouvelles molécules agissant sur ce type de maladie…

Conclusion

La médecine traditionnelle est une alternative sérieuse pour les problèmes de santé publique. Les PED ne pouvant pas fournir médicaments et services de médecine moderne pour tous, l'OMS propose une évaluation de toutes les ressources pour la santé, en particulier les ressources traditionnelles. L'objectif est d'acquérir des connaissances sur l'usage, la qualité et l'efficacité de la médecine traditionnelle. L'avantage de cette médecine réside dans le fait que le chaman traite l'individu, sa famille, et la communauté dans son ensemble, et cherche l'équilibre de l'écologie dans le monde où nous vivons. C'est pour cela que les thérapeutes traditionnels représentent une culture vivante et que la médecine traditionnelle pourrait constituer une alternative pouvant s'intégrer dans le parcours de soins.

Pour toutes ces raisons, il paraît très important de pouvoir définir, évaluer et selon les cas, de pouvoir valoriser ce potentiel qu'est le traitement par les remèdes à base de plantes. Des initiatives positives reconnaissant la valeur de la médecine traditionnelle dans le champ de la santé ont été entreprises. L'ethnopharmacologie est une méthode de découverte préalable aux travaux de laboratoire qui met en évidence la chimie, la biologie pour l'évaluation de potentialité thérapeutique et la pharmacologie/toxicologie des espèces végétales. L'interaction entre ethnopharmacologie et anthropologie est la base sur laquelle doit se développer la recherche sur les plantes médicinales en particulier, et sur la prise en charge de la santé en général. Cependant, il est important de considérer les droits de propriété intellectuelle des communautés locales sur les savoirs traditionnels. En effet, l'ethnopharmacologie doit aider à protéger l'identité culturelle des communautés locales, et non aboutir à une profanation et à une monétisation des savoirs. La convention sur la Biodiversité de 1992 et la Déclaration de Alma Ata en 1978 ont contribué à l'inclusion de la médecine traditionnelle dans les programmes de santé publique au Pérou. La réalité est que dans beaucoup de communautés rurales, il y a un manque de services modernes de santé ; et quand ceux-ci sont disponibles, les barrières culturelles empêchent une thérapie efficace car le curandero a non seulement un rôle curatif mais aussi psychothérapeutique, social et communautaire. Il est donc important de continuer dans cette voie et de promouvoir l'interaction entre la médecine conventionnelle et la médecine traditionnelle.

7. Références

1. Ratsimbazafy V, Rakotovao T, Marin B, Javerliat M, Preux P-M. The dangers of inadequate understanding of epilepsy in Madagascar. Lancet Neurol. sept 2012;11(9):748‑9.

2. Michael E. Moseley. The Incas and Their Ancestors: The Archaeology of Peru. Revised Second Edition. United States of America: Thames and Hudson; 2001. 288 p.

3. Sal y Rosas F. [Evidence of epilepsy in old Peru]. Rev Neuro-Psiquiatr. mars 1970;33(1):31‑44.

4. Elferink JG. Epilepsy and its treatment in the ancient cultures of America. Epilepsia. juill 1999;40(7):1041‑6.

5. Felipe Guaman Poma d'Ayala. El primera nueva coronica y buen gobierno. Rolena Adorno et Victor L. Urioste; 1615. 1180 p.

6. Burneo JG. Sonko-Nanay and epilepsy among the Incas. Epilepsy Behav EB. avr 2003;4(2):181‑4.

7. 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. mai 2010;51(5):883‑90.

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

9. Bruno E, Bartoloni A, Zammarchi L, Strohmeyer M, Bartalesi F, Bustos JA, et al. Epilepsy and neurocysticercosis in Latin America: a systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(10):e2480.

10. Moyano LM, Saito M, Montano SM, Gonzalvez G, Olaya S, Ayvar V, et al. Neurocysticercosis as a Cause of Epilepsy and Seizures in Two Community-Based Studies in a Cysticercosis-Endemic Region in Peru. PLoS Negl Trop Dis. févr 2014; 8(2):e2692.

11. Carrasco Cortez V, Lozano Salazar E, Velásquez Pancca E. Análisis actual y prospectivo de la oferta y demanda de médicos en el Perú 2005-2011. Acta Médica Peru. janv 2008;25(1):22‑9.

12. Zevallos L, Pastor R, Moscoso B. Oferta y demanda de médicos especialistas en los establecimientos de salud del Ministerio de Salud: brechas a nivel nacional, por regiones y tipo de especialidad. Rev Peru Med Exp Salud Publica. avr 2011;28(2):177‑85.

13. Jilek-Aall L. Morbus sacer in Africa: some religious aspects of epilepsy in traditional cultures. Epilepsia. mars 1999;40(3):382‑6.

14. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. avr 2014;55(4):475‑82.

15. Ibinga E, Ngoungou EB, Olliac B, Hounsossou CH, Dalmay F, Mouangue G, et al. Impact of epilepsy on children and parents in Gabon. Epilepsy Behav EB. mars 2015;44:110‑6.

16. Prince DA, Jacobs K. Inhibitory function in two models of chronic epileptogenesis. Epilepsy Res. sept 1998;32(1‑2):83‑92.

17. Rigau V, Morin M, Rousset M-C, de Bock F, Lebrun A, Coubes P, et al. Angiogenesis is associated with blood-brain barrier permeability in temporal lobe epilepsy. Brain J Neurol. juill 2007;130(Pt 7):1942‑56.

18. Maroso M, Balosso S, Ravizza T, Liu J, Aronica E, Iyer AM, et al. Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures. Nat Med. avr 2010;16(4):413‑9.

19. Scott RA, Lhatoo SD, Sander JW. The treatment of epilepsy in developing countries: where do we go from here? Bull World Health Organ. 2001;79(4):344‑51.

20. Yemadje L-P, Houinato D, Quet F, Druet-Cabanac M, Preux P-M. Understanding the differences in prevalence of epilepsy in tropical regions. Epilepsia. 2011;52(8):1376‑81.

21. 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. oct 2014;13(10):1029‑44.

22. Rafael F, Dubreuil C-M, Burbaud F, Tran DS, Clement J-P, Preux P-M, et al. Knowledge of epilepsy in the general population based on two French cities: implications for stigma. Epilepsy Behav EB. janv 2010;17(1):82‑6.

23. Okello A, Ash A, Keokhamphet C, Hobbs E, Khamlome B, Dorny P, et al. Investigating a hyper-endemic focus of Taenia solium in northern Lao PDR. Parasit Vectors. mars 2014;7:134.

24. Ndimubanzi PC, Carabin H, Budke CM, Nguyen H, Qian Y-J, Rainwater E, et al. A systematic review of the frequency of neurocyticercosis with a focus on people with epilepsy. PLoS Negl Trop Dis. 2010;4(11):e870.

25. WHO | Epilepsy [Internet]. WHO. [cité 25 avr 2015]. Disponible sur: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/

26. 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. avr 2010;88(4):260‑6.

27. Kale R. The Treatment Gap. Epilepsia. juill 2002;43:31‑3.

28. WHO. WHO Traditional Medicine Strategy 2014-2023. déc 2013;76.

29. Valadeau C, Castillo JA, Sauvain M, Lores AF, Bourdy G. The rainbow hurts my skin: medicinal concepts and plants uses among the Yanesha (Amuesha), an Amazonian Peruvian ethnic group. J Ethnopharmacol. janv 2010;127(1):175‑92.

30. Bussmann RW, Sharon D, Vandebroek I, Jones A, Revene Z. Health for sale: the medicinal plant markets in Trujillo and Chiclayo, Northern Peru. J Ethnobiol Ethnomedicine. 2007;3:37.

31. Luis Millones. Por la mano del hombre Prácticas y creencias sobre chamanismo y curandería en México y el Perú. Lima: Asamblea Nacional de Rectores. 2014. 476 p.

32. Bussmann RW, Sharon D. Traditional medicinal plant use in Northern Peru: tracking two thousand years of healing culture. J Ethnobiol Ethnomedicine. 2006;2:47.

33. Egg AB. Biodiversidad, pobreza y bionegocios. PNUD; 2004. 184 p.

34. Bussmann RW. The globalization of traditional medicine in northern peru: from shamanism to molecules. Evid-Based Complement Altern Med ECAM. 2013;2013:291903.

35. Benavides M. Atlas de Communidades Nativas de la Selva Central. Instituto del Bien Comun. Lima; 2005.

36. Bussmann RW, Sharon D, Vandebroek I, Jones A, Revene Z. Health for sale: the medicinal plant markets in Trujillo and Chiclayo, Northern Peru. J Ethnobiol Ethnomedicine. 2007;3:37.

37. Bussmann RW, Glenn A, Meyer K, Kuhlman A, Townesmith A. Herbal mixtures in traditional medicine in Northern Peru. J Ethnobiol Ethnomedicine. 2010;6:10.

38. Bussmann RW, Glenn A. Medicinal plants used in Northern Peru for reproductive problems and female health. J Ethnobiol Ethnomedicine. 2010;6:30.

39. Bussmann RW, Sharon D. Naming a phantom - the quest to find the identity of Ulluchu, an unidentified ceremonial plant of the Moche culture in Northern Peru. J Ethnobiol Ethnomedicine. 2009;5:8.

40. Bussmann RW, Malca-García G, Glenn A, Sharon D, Chait G, Díaz D, et al. Minimum inhibitory concentrations of medicinal plants used in Northern Peru as antibacterial remedies. J Ethnopharmacol. oct 2010;132(1):101‑8.

41. Bussmann RW, Sharon D. Shadows of the colonial past--diverging plant use in Northern Peru and Southern Ecuador. J Ethnobiol Ethnomedicine. 2009;5:4.

42. Bussmann RW. The globalization of traditional medicine in northern peru: from shamanism to molecules. Evid-Based Complement Altern Med ECAM. 2013;2013:291903.

43. Bussmann RW, Malca G, Glenn A, Sharon D, Nilsen B, Parris B, et al. Toxicity of medicinal plants used in traditional medicine in Northern Peru. J Ethnopharmacol. sept 2011;137(1):121‑40.

44. Bussmann RW, Sharon D. Traditional medicinal plant use in Northern Peru: tracking two thousand years of healing culture. J Ethnobiol Ethnomedicine. 2006;2:47.

45. Bussmann RW, Sharon D. Plantas de Los Cuatro Vientos: Flora Magicá y Medicinal del Perú = Plants of the Four Winds: The Magic and Medicinal Flora of Peru. 1st edition. Editorial Graficart; 2007. 596 p.

46. Reyna V. La soba del cuy, Diagnóstico y curación en la medicina tradicional peruana. Ediciones del autor; 2002. 116 p.

47. Instituto de Medicina Tradicional | EsSalud [Internet]. [cité 22 juin 2016]. Disponible sur: http://www.essalud.gob.pe/instituto-de-medicina-tradicional/

48. Ohno K, Higashima M. Effects of antiepileptic drugs on afterdischarge generation in rat hippocampal slices. Brain Res. janv 2002;924(1):39‑45.

49. Hansen SL, Sterjev Z, Werngreen M, Simonsen BJ, Knudsen KE, Nielsen AH, et al. Does brain slices from pentylenetetrazole-kindled mice provide a more predictive screening model for antiepileptic drugs? Eur J Pharmacol. mai 2012;682(1‑3):43‑9.

50. Trailović SM, Varagić VM. The effect of ivermectin on convulsions in rats produced by lidocaine and strychnine. Vet Res Commun. oct 2007;31(7):863‑72.

51. Bankstahl M, Bankstahl JP, Löscher W. Pilocarpine-induced epilepsy in mice alters seizure thresholds and the efficacy of antiepileptic drugs in the 6-Hertz psychomotor seizure model. Epilepsy Res. déc 2013;107(3):205‑16.

52. Micale N, Zappalà M, Grasso S, Puja G, De Sarro G, Ferreri G, et al. Novel potent AMPA/kainate receptor antagonists: synthesis and anticonvulsant activity of a series of 2-[(4-alkylsemicarbazono)-(4-amino-phenyl)methyl]-4,5-methylenedioxyphenylacetic acid alkyl esters. J Med Chem. sept 2002;45(20):4433‑42.

53. Ameri A, Gleitz J, Peters T. Bicuculline-induced epileptiform activity in rat hippocampal slices: suppression by Aconitum alkaloids. Planta Med. juin 1997;63(3):228‑32.

54. Łukawski K, Swiderska G, Czuczwar SJ. Effect of ethacrynic acid on the anticonvulsant activity of the second-generation antiepileptics against maximal electroshock-induced seizures in mice. Epilepsy Res. déc 2009;87(2‑3):190‑6.

55. Riban V, Bouilleret V, Pham-Lê BT, Fritschy J-M, Marescaux C, Depaulis A. Evolution of hippocampal epileptic activity during the development of hippocampal sclerosis in a mouse model of temporal lobe epilepsy. Neuroscience. 2002;112(1):101‑11.

56. Duveau V, Pouyatos B, Bressand K, Bouyssières C, Chabrol T, Roche Y, et al. Differential Effects of Antiepileptic Drugs on Focal Seizures in the Intrahippocampal Kainate Mouse Model of Mesial Temporal Lobe Epilepsy. CNS Neurosci Ther. juin 2016;22(6):497‑506.

57. Depaulis A, Hamelin S. Animal models for mesiotemporal lobe epilepsy: The end of a misunderstanding? Rev Neurol (Paris). mars 2015;171(3):217‑26.

58. Danober L, Deransart C, Depaulis A, Vergnes M, Marescaux C. Pathophysiological mechanisms of genetic absence epilepsy in the rat. Prog Neurobiol. mai 1998;55(1):27‑57.

59. Depaulis A, David O, Charpier S. The genetic absence epilepsy rat from Strasbourg as a model to decipher the neuronal and network mechanisms of generalized idiopathic epilepsies. J Neurosci Methods. févr 2016;260:159‑74.

60. Watts NS, Pajuelo M, Clark T, Loader M-CI, Verastegui MR, Sterling C, et al. Taenia solium Infection in Peru: A Collaboration between Peace Corps Volunteers and Researchers in a Community Based Study. PloS One. 2014;9(12):e113239.

61. Présentation du Pérou [Internet]. France Diplomatie : Ministère des Affaires étrangères et du Développement international. [cité 26 mai 2015]. Disponible sur: http://www.diplomatie.gouv.fr/fr/dossiers-pays/perou/presentation-du-perou/

62. Senamhi [Internet]. Ministerio del Ambiente. [cité 26 mai 2015]. Disponible sur: http://www.minam.gob.pe/el-ministerio/organismos-adscritos/senamhi/

63. Montano SM, Villaran M V, Ylquimiche L, Figueroa JJ, Rodriguez S, Bautista CT, et al. Association between seizures , serology , and brain CT in rural Peru. 2005;229‑34.

64. Villarán M V, Montano SM, Gonzalvez G, Moyano LM, Chero JC, Rodriguez S, et al. Epilepsy and neurocysticercosis: an incidence study in a Peruvian rural population. Neuroepidemiology. janv 2009;33(1):25‑31.

65. League I, Epilepsy A. Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy. 1993;34(4):592‑6.

66. Vasquez Nunez L. Las plantas medicinales en Lambayeque. Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2010. 84 p.

67. Ministerio de educacion. Catalogo de Plantas Utiles de la Amazonia Peruana. Instituto linguistico de verano; 1990. 349 p.

68. Pino D. Rubiaceae endémicas del Peru. Blanca Leon. 2006. 15 p.

69. Vasquez Nunez L, Escurra Puicon J, Aguirre Tocas R, Vasquez Arca L, Vasquez Salazar G. Plantas medicinales del norte del Peru. Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2010. 198 p.

70. Mostacero. Plantas medicinales del Peru. Taxonomía, Ecogeografía, Fenología y Etnobotánica. Asamblea Nacional de Rectores. Lima; 2011. 909 p.

71. Charcape M. Plantas Medicinales nativas de la region Piura. JDE & SERVICE. 2010. 92 p.

72. Brummitt NA, Bachman SP, Griffiths-Lee J, Lutz M, Moat JF, Farjon A, et al. Green Plants in the Red: A Baseline Global Assessment for the IUCN Sampled Red List Index for Plants. PLoS ONE. août 2015;10(8).

73. Sørensen AT, Kokaia M. Novel approaches to epilepsy treatment. Epilepsia. janv 2013;54(1):1‑10.

74. Pérou - Salaires [Internet]. [cité 24 août 2015]. Disponible sur: http://fr.tradingeconomics.com/peru/wages

75. Hayfaa AA-S, Sahar AMA-S, Awatif MA-S. Evaluation of analgesic activity and toxicity of alkaloids in Myristica fragrans seeds in mice. J Pain Res. 2013;6:611‑5.

76. Grover JK, Khandkar S, Vats V, Dhunnoo Y, Das D. Pharmacological studies on Myristica fragrans--antidiarrheal, hypnotic, analgesic and hemodynamic (blood pressure) parameters. Methods Find Exp Clin Pharmacol. déc 2002;24(10):675‑80.

77. Dhingra D, Sharma A. Antidepressant-like activity of n-hexane extract of nutmeg (Myristica fragrans) seeds in mice. J Med Food. 2006;9(1):84‑9.

78. Moinuddin G, Devi K, Kumar Khajuria D. Evaluation of the anti-depressant activity of Myristica fragrans (Nutmeg) in male rats. Avicenna J Phytomedicine. 2012;2(2):72‑8.

79. Muchtaridi null, Subarnas A, Apriyantono A, Mustarichie R. Identification of compounds in the essential oil of nutmeg seeds (Myristica fragrans Houtt.) that inhibit locomotor activity in mice. Int J Mol Sci. 2010;11(11):4771‑81.

80. Wahab A, Ul Haq R, Ahmed A, Khan RA, Raza M. Anticonvulsant activities of nutmeg oil of Myristica fragrans. Phytother Res PTR. févr 2009;23(2):153‑8.

81. Torres-Hernández BA, Del Valle-Mojica LM, Ortíz JG. Valerenic acid and Valeriana officinalis extracts delay onset of Pentylenetetrazole (PTZ)-Induced seizures in adult Danio rerio (Zebrafish). BMC Complement Altern Med. 2015;15:228.

82. Oliva I, González-Trujano ME, Arrieta J, Enciso-Rodríguez R, Navarrete A. Neuropharmacological profile of hydroalcohol extract of Valeriana edulis ssp. procera roots in mice. Phytother Res PTR. avr 2004;18(4):290‑6.

83. Eadie MJ. Could valerian have been the first anticonvulsant? Epilepsia. nov 2004;45(11):1338‑43.

84. Holzmann I, Cechinel Filho V, Mora TC, Cáceres A, Martínez JV, Cruz SM, et al. Evaluation of Behavioral and Pharmacological Effects of Hydroalcoholic Extract of Valeriana prionophylla Standl. from Guatemala. Evid-Based Complement Altern Med ECAM. 2011;2011:312320.

85. Weber M. Traitement médical des épilepsies : de l'Antiquité aux bromures. Epilepsies. avr 2006;18(2):109‑13.

86. Martins EN, Pessano NTC, Leal L, Roos DH, Folmer V, Puntel GO, et al. Protective effect of Melissa officinalis aqueous extract against Mn-induced oxidative stress in chronically exposed mice. Brain Res Bull. janv 2012;87(1):74‑9.

87. Guginski G, Luiz AP, Silva MD, Massaro M, Martins DF, Chaves J, et al. Mechanisms involved in the antinociception caused by ethanolic extract obtained from the leaves of Melissa officinalis (lemon balm) in mice. Pharmacol Biochem Behav. juill 2009;93(1):10‑6.

88. Abu-Al-Basal MA. Healing potential of Rosmarinus officinalis L. on full-thickness excision cutaneous wounds in alloxan-induced-diabetic BALB/c mice. J Ethnopharmacol. sept 2010;131(2):443‑50.

89. Afonso MS, de O Silva AM, Carvalho EB, Rivelli DP, Barros SB, Rogero MM, et al. Phenolic compounds from Rosemary (Rosmarinus officinalis L.) attenuate oxidative stress and reduce blood cholesterol concentrations in diet-induced hypercholesterolemic rats. Nutr Metab. 2013;10(1):19.

90. Hosseinzadeh H, Nassiri Asl M. Anticonvulsant, sedative and muscle relaxant effects of carbenoxolone in mice. BMC Pharmacol. avr 2003;3:3.

91. Bensky D. Chinese Herbal Medicine: Materia Medica. Third Edition. Steven Clavey ad Erich Stoger; 2004. 1311 p.

92. Spinella M. Herbal Medicines and Epilepsy: The Potential for Benefit and Adverse Effects. Epilepsy Behav EB. déc 2001;2(6):524‑32.

93. Odonne G, Bourdy G, Castillo D, Estevez Y, Lancha-Tangoa A, Alban-Castillo J, et al. Ta'ta', Huayani: perception of leishmaniasis and evaluation of medicinal plants used by the Chayahuita in Peru. Part II. J Ethnopharmacol. oct 2009;126(1):149‑58.

94. Rezvani ME, Roohbakhsh A, Allahtavakoli M, Shamsizadeh A. Anticonvulsant effect of aqueous extract of Valeriana officinalis in amygdala-kindled rats: possible involvement of adenosine. J Ethnopharmacol. févr 2010;127(2):313‑8.

95. Sharifzadeh M, Hadjiakhoondi A, Khanavi M, Susanabadi M. Effects of aqueous, methanolic and chloroform extracts of rhizome and aerial parts of Valeriana officinalis L. on naloxone-induced jumping in morphine-dependent mice. Addict Biol. juin 2006;11(2):145‑51.

96. Sudati JH, Vieira FA, Pavin SS, Dias GRM, Seeger RL, Golombieski R, et al. Valeriana officinalis attenuates the rotenone-induced toxicity in Drosophila melanogaster. Neurotoxicology. juill 2013;37:118‑26.

97. Chow NK, Fretz M, Hamburger M, Butterweck V. Telemetry as a tool to measure sedative effects of a valerian root extract and its single constituents in mice. Planta Med. mai 2011;77(8):795‑803.

98. Hattesohl M, Feistel B, Sievers H, Lehnfeld R, Hegger M, Winterhoff H. Extracts of Valeriana officinalis L. s.l. show anxiolytic and antidepressant effects but neither sedative nor myorelaxant properties. Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm. janv 2008;15(1‑2):2‑15.

99. Joukar S, Asadipour H, Sheibani M, Najafipour H, Dabiri S. The effects of Melissa officinalis (lemon balm) pretreatment on the resistance of the heart to myocardial injury. Pharm Biol. oct 2015;1‑9.

100. Joukar S, Zarisfi Z, Sepehri G, Bashiri A. Efficacy of Melissa officinalis in suppressing ventricular arrhythmias following ischemia-reperfusion of the heart: a comparison with amiodarone. Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent. 2014;23(4):340‑5.

101. Feliú-Hemmelmann K, Monsalve F, Rivera C. Melissa officinalis and Passiflora caerulea infusion as physiological stress decreaser. Int J Clin Exp Med. 2013;6(6):444‑51.

102. De Carvalho NC, Corrêa-Angeloni MJF, Leffa DD, Moreira J, Nicolau V, de Aguiar Amaral P, et al. Evaluation of the genotoxic and antigenotoxic potential of Melissa officinalis in mice. Genet Mol Biol. avr 2011;34(2):290‑7.

103. Weidner C, Wowro SJ, Freiwald A, Kodelja V, Abdel-Aziz H, Kelber O, et al. Lemon balm extract causes potent antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects in insulin-resistant obese mice. Mol Nutr Food Res. avr 2014;58(4):903‑7.

104. Silva AM de OE, Machado ID, Santin JR, de Melo ILP, Pedrosa GV, Genovese MI, et al. Aqueous extract of Rosmarinus officinalis L. inhibits neutrophil influx and cytokine secretion. Phytother Res PTR. janv 2015;29(1):125‑33.

105. Heidari-Vala H, Ebrahimi Hariry R, Sadeghi MR, Akhondi MM, Ghaffari Novin M, Heidari M. Evaluation of an Aqueous-Ethanolic Extract from Rosmarinus officinalis (Rosemary) for its Activity on the Hormonal and Cellular Function of Testes in Adult Male Rat. Iran J Pharm Res IJPR. 2013;12(2):445‑51.

106. Changizi Ashtiyani S, Zohrabi M, Hassanpoor A, Hosseini N, Hajihashemi S. Oral administration of the aqueous extract of Rosmarinus officinalis in rats before renal reperfusion injury. Iran J Kidney Dis. sept 2013;7(5):367‑75.

107. Haloui M, Louedec L, Michel JB, Lyoussi B. Experimental diuretic effects of Rosmarinus officinalis and Centaurium erythraea. J Ethnopharmacol. août 2000;71(3):465‑72.

108. Amaral GP et al. Protective action of ethanolic extract of Rosmarinus officinalis L. in gastric ulcer prevention induced by ethanol in rats. Food Chem Toxicol. mai 2013;55:48‑55.

109. Bakirel T et al. In vivo assessment of antidiabetic and antioxidant activities of rosemary (Rosmarinus officinalis) in alloxan-diabetic rabbits. J Ethnopharmacol. févr 2008;116(1):64-73.

110. Fahim FA, Esmat AY, Fadel HM, Hassan KF. Allied studies on the effect of Rosmarinus officinalis L. on experimental hepatotoxicity and mutagenesis. Int J Food Sci Nutr. nov 1999;50(6):413‑27.

111. Tajuddin null, Ahmad S, Latif A, Qasmi IA, Amin KMY. An experimental study of sexual function improving effect of Myristica fragrans Houtt. (nutmeg). BMC Complement Altern Med. 2005;5:16.

112. Ram A, Lauria P, Gupta R, Sharma VN. Hypolipidaemic effect of Myristica fragrans fruit extract in rabbits. J Ethnopharmacol. déc 1996;55(1):49‑53.

Index des tableaux

Tableau 1: Caractéristiques sociodémographiques des patients épileptiques……...……46

Tableau 2: Caractéristiques sociodémographiques des tradipraticiens…….……48

Tableau 3: Répartition des remèdes traditionnels utilisés……...……..49

Tableau 4: Répartition des médicaments utilisés……..……50

Tableau 5: Causes de l'épilepsie citées par les patients et les tradipraticiens……..…….51

Tableau 6: Traitement de 1ère intention de l'épilepsie……..52

Tableau 7: Comparaison des caractéristiques sociodémographiques entre les patients ayant déjà utilisé des plantes et les patients n'ayant jamais utilisé de plantes…….……..54

Tableau 8: Efficacité et effets indésirables des traitements à base de plantes……..56

Tableau 9: Efficacité et effets indésirables des AEs pour les patients ayant utilisé des plantes et les patients n'ayant jamais utilisé de plantes……56

Tableau 10: Comparaison des facteurs temporels pour les patients ayant utilisé des plantes et les patients n'ayant jamais utilisé de plante.....……..57

Tableau 11: Traitements « préférés » des patients épileptiques……57

Tableau 12: Attitudes du tradipraticien…….……60

Tableau 13: Tableau descriptif des remèdes à base de plantes……...……..61

Index des figures

Figure 1: Prévalence de l'épilepsie en Amérique latine……..17

Figure 2: Cycle parasitaire du *Taenia solium*……...……18

Figure 3: Schéma des modèles d'épilepsie utilisés dans les essais précliniques……..…25

Figure 4: Localisation du site d'étude PMTEP……...……..28

Figure 5: Diagramme de flux du nombre de sujets de l'étude PMTEP ……...44

Figure 6: Histogramme de répartition des PVE en fonction de l'âge……..…….45

Figure 7: Diagramme de flux du nombre de tradipraticiens de l'étude PMTEP……..…….47

Figure 8: Localisation géographique des tradipraticiens……..56

Figure 9: Effet des extraits de *Valeriana officinalis* et de *Melissa officinalis* sur le nombre d'HPD……...……64

Annexes

Annexe 1: Questionnaire des patients

ENCUESTA PMTEP

ENCUESTA: Plantas medicinales en el tratamiento de epilepsia del Perú

Código del encuestador ☐☐☐☐

Fecha de entrevista: ____/____/2015

Seleccionar tipo de encuesta:

Directa ☐ Indirecta ☐ Mixta ☐

Relación familiar ☐ (si es indirecta o mixta)

1=Padre | 2=Madre | 3=Hijo(a)
4=Abuelo(a) | 5=Tío(a) | 6=Primo(a)
7=Sobrino(a) | 8=Nieto(a)

SECCIÓN 1. Datos socio-demográficos
(Preguntar y encerrar con un círculo)

101.	**Actualmente, ¿Cuál es la principal actividad que realiza?**	1. Agricultor 2. Albañil 3. Ama de casa 4. Comerciante 5. Ganadero 6. Profesor 7. Estudiante 8. Ninguna 9. Otros: …… 99. No sabe
102.	**¿Con quién vive en su casa?**	1. Solo 2. Con familiar 3. Otro:…… 99. No sabe
103.	**¿Cuál es su estado civil?**	1. Soltero 2. Casado 3. Conviviente 4. Divorciado 5. Separado 6.Viudo 99. No sabe
104.	**¿Tiene hijos?**	1. Si 2.No
105.	**¿Usted habla quechua o aimara?**	1. Quechua 2. Aimara 3. Ninguno 4. Ambos
106.	**¿Cuál es su religión?**	1. Católica 2. Evangélica 3. Sin religión 4. Otros: …… 99. No sabe
107.	**¿Cuál es su lugar de procedencia? (distrito/provincia)**	…… ……

SECCION 2. Percepción de la enfermedad *(Preguntar y encerrar con un círculo)*		
201.	**¿Con qué otros nombres conoce a la epilepsia?**	…….
202.	**¿A qué edad ocurrió su primera crisis?**	…….. años Comentario:…… 99. No sabe
203.	**¿A qué edad ocurrió su última crisis?**	…….. años Comentario:…… 99. No sabe
204.	**¿Por qué cree usted que tiene epilepsia?**	1. Por brujería, « alguien le ha hecho daño » 2. Por cambios bruscos de temperaturas 3. Por problemas emocionales 4. Por consumo de cerdo 5. Por herencia 6. Por golpes en la cabeza 7. Por neurocisticercosis 8. Por cambio de luna 9. Por comida:…… 10. Otros: …… 99. No sabe
205.	**¿Le diagnosticaron "triquina" del chancho en la cabeza?**	1. Si 99. No sabe 2. No

SECCION 3. Itinerario terapeutico *(Preguntar y encerrar con un círculo)*							
301. ¿A los cuantos años inicio su primero tratamiento para la epilepsia?	**302. ¿Con quién se contactó por primera vez para evaluar su problema de epilepsia?**	**303. ¿Donde acudió para hacer la consulta?**	**304. Si el paciente ha respondido medico o neurólogo a la pregunta 302, responder a la pregunta siguiente:**	**305. ¿Cuál es la dosis del medicamento?**	**306. Si el paciente ha recibido un tratamiento natural para curar su enfermedad, ¿cuál es?**	**307. ¿Cómo usted se sintió con su tratamiento ?**	**308. ¿Por qué usted no se sintió bien con este tratamiento?** *(ineficacia, efectos segundarios, etc.)*
Llenar solo una línea por tipo de tratamiento			*¿Cuál es la pastilla que usted ha recibido?*	*N° de tableta/ día*			*Resumir respuesta*
Entre: …… años a …… años	1. Médico 2. Neurólogo 3. Curandero 4. Otro…… …… 99. No sabe	1. Centro de salud 2. Hospital 3. Clínica 4. Consultorio medico 5. Consultorio de curandero 6. Laboratorio cisticercosis 7. Otro…… 99. No sabe	1. Fenobarbital 2. Epilepsia 3. Carbamazepina 4. Acido valproico 5. Diazepan 6. Clonazepan 7. Otro…… 8. Ninguno 99. No sabe		1. Remedios de plantas…… …… 2. Rituales 3. Remedios animal o mineral 4. Otro…… 5. Ninguno 99. No sabe	1. Bien 2. Regular 3. Mal 99. No sabe	……. ……. ……. ……. ……. ……. ……. …….
Entre: …… años a …… años	1. Médico 2. Neurólogo 3. Curandero 4. Otro…… …… 99. No sabe	1. Centro de salud 2. Hospital 3. Clínica 4. Consultorio medico 5. Consultorio de curandero 6. Laboratorio cisticercosis 7. Otro…… 99. No sabe	1. Fenobarbital 2. Epilepsia 3. Carbamazepina 4. Acido valproico 5. Diazepan 6. Clonazepan 7. Otro…… 8. Ninguno 99. No sabe		1. Remedios de plantas…… …… 2. Rituales 3. Remedios animal o mineral 4. Otro…… 5. Ninguno 99. No sabe	1. Bien 2. Regular 3. Mal 99. No sabe	……. ……. ……. ……. ……. ……. ……. …….
Entre: …… años a …… años	1. Médico 2. Neurólogo 3. Curandero 4. Otro…… …… 99. No sabe	1. Centro de salud 2. Hospital 3. Clínica 4. Consultorio medico 5. Consultorio de curandero 6. Laboratorio cisticercosis 7. Otro…… 99. No sabe	1. Fenobarbital 2. Epilepsia 3. Carbamazepina 4. Acido valproico 5. Diazepan 6. Clonazepan 7. Otro…… 8. Ninguno 99. No sabe		1. Remedios de plantas…… …… 2. Rituales 3. Remedios animal o mineral 4. Otro…… 5. Ninguno 99. No sabe	1. Bien 2. Regular 3. Mal 99. No sabe	……. ……. ……. ……. ……. ……. ……. …….
Entre: …… años a …… años	1. Médico 2. Neurólogo 3. Curandero 4. Otro…… …… 99. No sabe	1. Centro de salud 2. Hospital 3. Clínica 4. Consultorio medico 5. Consultorio de curandero 6. Laboratorio cisticercosis 7. Otro…… 99. No sabe	1. Fenobarbital 2. Epilepsia 3. Carbamazepina 4. Acido valproico 5. Diazepan 6. Clonazepan 7. Otro…… 8. Ninguno 99. No sabe		1. Remedios de plantas…… …… 2. Rituales 3. Remedios animal o mineral 4. Otro…… 5. Ninguno 99. No sabe	1. Bien 2. Regular 3. Mal 99. No sabe	……. ……. ……. ……. ……. ……. ……. …….

Entre: ..... años a ..... años	1. Médico 2. Neurólogo 3. Curandero 4. Otro..... ..... 99. No sabe	1. Centro de salud 2. Hospital 3. Clínica 4. Consultorio medico 5. Consultorio de curandero 6. Laboratorio citiicencesis 7. Otro..... 99. No sabe	1. Fenobarbital 2. Fenitoina 3. Carbamazepina 4. Acido valproico 5. Diazepam 6. Clonazepan 7. Otro..... 8. Ninguno 99. No sabe		1. Remedios de plantas..... ..... 2. Rituales 3. Remedios animal o mineral 4.Otro..... 5. Ninguno 99. No sabe	1. Bien 2. Regular 3. Mal 99. No sabe	....
Entre: ..... años a ..... años	1. Médico 2. Neurólogo 3. Curandero 4. Otro..... ..... 99. No sabe	1. Centro de salud 2. Hospital 3. Clínica 4. Consultorio medico 5. Consultorio de curandero 6. Laboratorio citiicencesis 7. Otro..... 99. No sabe	1. Fenobarbital 2. Fenitoina 3. Carbamazepina 4. Acido valproico 5. Diazepam 6. Clonazepan 7. Otro..... 8. Ninguno 99. No sabe		1. Remedios de plantas..... ..... 2. Rituales 3. Remedios animal o mineral 4.Otro..... 5. Ninguno 99. No sabe	1. Bien 2. Regular 3. Mal 99. No sabe	....
Entre: ..... años a ..... años	1. Médico 2. Neurólogo 3. Curandero 4. Otro..... ..... 99. No sabe	1. Centro de salud 2. Hospital 3. Clínica 4. Consultorio medico 5. Consultorio de curandero 6. Laboratorio citiicencesis 7. Otro..... 99. No sabe	1. Fenobarbital 2. Fenitoina 3. Carbamazepina 4. Acido valproico 5. Diazepam 6. Clonazepan 7. Otro..... 8. Ninguno 99. No sabe		1. Remedios de plantas..... ..... 2. Rituales 3. Remedios animal o mineral 4.Otro..... 5. Ninguno 99. No sabe	1. Bien 2. Regular 3. Mal 99. No sabe	....

▶ *Si el paciente ha tomado remedios a base de plantas:*

SECCION 4. Encuesta etnofarmacológica *(Preguntar y encerrar con un círculo)*		
401.	**¿Cuál es el nombre de los remedios de plantas?**	1. Botella del curandero:..... 2. Te:..... 3. Otros:..... ..... 99. No sabe
402.	**¿Sabe usted el nombre de las plantas que están dentro del remedio?** Si la respuesta es afirmativa, CONTESTE LAS SIGUIENTES PREGUNTAS de la tabla	1. Si 2. No

403.	**Planta 1**	**Planta 2**	**Planta 3**	**Planta 4**
a. Nombre de la planta	…… ……	…… ……	…… ……	…… ……
b. ¿Qué parte de la planta usa para el remedio?	1. Raíz 2. Flor 3. Fruto 4. Tallo 5. Hojas 6. Planta entera 7. Otros: …… 99. No sabe	1. Raíz 2. Flor 3. Fruto 4. Tallo 5. Hojas 6. Planta entera 7. Otros: …… 99. No sabe	1. Raíz 2. Flor 3. Fruto 4. Tallo 5. Hojas 6. Planta entera 7. Otros: …… 99. No sabe	1. Raíz 2. Flor 3. Fruto 4. Tallo 5. Hojas 6. Planta entera 7. Otros: …… 99. No sabe
c. ¿Usa la planta seca o fresca?	1. Planta fresca 2. Planta seca 99. No sabe	1. Planta fresca 2. Planta seca 99. No sabe	1. Planta fresca 2. Planta seca 99. No sabe	1. Planta fresca 2. Planta seca 99. No sabe
d. ¿Cómo preparan las plantas para poner en el remedio?	1. Infusión 2.Decocción 3. Maceración 4. Jugo 5. Otros:…… 99. No sabe Detalles (cantidad de planta utilizada, tiempo de hervir)…… …… …… …… …… …… ……	1. Infusión 2.Decocción 3. Maceración 4. Jugo 5. Otros:…… 99. No sabe Detalles (cantidad de planta utilizada, tiempo de hervir)…… …… …… …… …… …… ……	1. Infusión 2.Decocción 3. Maceración 4. Jugo 5. Otros:…… 99. No sabe Detalles (cantidad de planta utilizada, tiempo de hervir)…… …… …… …… …… …… ……	1. Infusión 2.Decocción 3. Maceración 4. Jugo 5. Otros:…… 99. No sabe Detalles (cantidad de planta utilizada, tiempo de hervir)…… …… …… …… …… …… ……

	Remedio 1:…… ……	**Remedio 2:**…… ……	**Remedio 3:**…… ……
404. **¿Quién prepara el remedio?**	1. El Curandero o chaman 2. El hierbatero 3. Usted mismo siguiendo las instrucciones del curandero 4. Un miembro de su familia 5. Otros: …… 99. No sabe	1. El Curandero o chaman 2. El hierbatero 3. Usted mismo siguiendo las instrucciones del curandero 4. Un miembro de su familia 5. Otros: …… 99. No sabe	1. El Curandero o chaman 2. El hierbatero 3. Usted mismo siguiendo las instrucciones del curandero 4. Un miembro de su familia 5. Otros: …… 99. No sabe
405. <u>Si la respuesta es 3 o 4,</u> **¿Usted donde consigue los ingredientes para preparar su remedio?**	1. Tienda naturista 2. En un puesto del mercado 3. Ambulantes de hierbas o plantas medicinales 4. Campo 5. Huerto propio 6. Huerto del vecino 7. Otros…… 99. No sabe	1. Tienda naturista 2. En un puesto del mercado 3. Ambulantes de hierbas o plantas medicinales 4. Campo 5. Huerto propio 6. Huerto del vecino 7. Otros…… 99. No sabe	1. Tienda naturista 2. En un puesto del mercado 3. Ambulantes de hierbas o plantas medicinales 4. Campo 5. Huerto propio 6. Huerto del vecino 7. Otros…… 99. No sabe
406. **¿Cuántas veces acudió al curandero?**	1.Ninguna 2. Una vez 3. Dos veces 4. Tres veces 5. Más de tres veces 6. Otro:…… 99. No sabe	1.Ninguna 2. Una vez 3. Dos veces 4. Tres veces 5. Más de tres veces 6. Otro:…… 99. No sabe	1.Ninguna 2. Una vez 3. Dos veces 4. Tres veces 5. Más de tres veces 6. Otro:…… 99. No sabe
407. **¿Con quién va o fue a ver al curandero?**	1. Solo 2. Con un miembro de su familia (especifique):…… 3. Fue en la casa del paciente 4. Nunca fue 99. No sabe	1. Solo 2. Con un miembro de su familia (especifique):…… 3. Fue en la casa del paciente 4. Nunca fue 99. No sabe	1. Solo 2. Con un miembro de su familia (especifique):…… 3. Fue en la casa del paciente 4. Nunca fue 99. No sabe
408.a. **¿Cuál es la vía de administración del remedio?**	1. Vía oral 2. Vía tópica (En qué parte del cuerpo)…… 3. Baños de vapores 4. Inhalación 5. Otros: …… 99. No sabe	1. Vía oral 2. Vía tópica (En qué parte del cuerpo)…… 3. Baños de vapores 4. Inhalación 5. Otros: …… 99. No sabe	1. Vía oral 2. Vía tópica (En qué parte del cuerpo)…… 3. Baños de vapores 4. Inhalación 5. Otros: …… 99. No sabe

408.b. ¿Cuál es la cantidad de remedio que usa para tomar?	1. Cucharada 2. Copita 3. Vaso ☐ (unidad) 4. Otros: ..... 99. No sabe	1. Cucharada 2. Copita 3. Vaso ☐ (unidad) 4. Otros: ..... 99. No sabe	1. Cucharada 2. Copita 3. Vaso ☐ (unidad) 4. Otros: ..... 99. No sabe
408.c. ¿Con que frecuencia usted toma el tratamiento?	1. Diario ... veces/día 2. Interdiario 3. Semanal 4. Quincenal 5. Mensual 6. Otros:..... 99. No sabe	1. Diario ... veces/día 2. Interdiario 3. Semanal 4. Quincenal 5. Mensual 6. Otros:..... 99. No sabe	1. Diario ... veces/día 2. Interdiario 3. Semanal 4. Quincenal 5. Mensual 6. Otros:..... 99. No sabe
408.d. ¿ Por cuánto tiempo le indicaron el tratamiento?	..... 99. No sabe	..... 99. No sabe	..... 99. No sabe
409. ¿Además de este remedio, utiliza o ha utilizado una dieta especial?	1. Si (Si la respuesta es si, precisar): .... 2. No	1. Si (Si la respuesta es si, precisar): .... 2. No	1. Si (Si la respuesta es si, precisar): .... 2. No
410. ¿Cuánto gasta o ha gastado por la consulta y el tratamiento del curandero?	..... Soles Comentario:.....	..... Soles Comentario:.....	..... Soles Comentario:..... ....

SECCION 5. Percepción del tratamiento *(Preguntar y encerrar con un círculo)*		
501.	**¿Usted prefiere tomar un tratamiento con pastillas, con plantas o los dos al mismo tiempo?**	1. Solo pastillas 2. Solo plantas 3. Ambas 99. No sabe
502.	**¿Por qué prefiere el tipo de tratamiento que indica?**	....
SECCION 6. Aspectos prácticos *(Preguntar y encerrar con un círculo)*		
601.	**¿Conoce a un curandero?** Si la respuesta es afirmativa: 601.a. **¿Puede darnos su nombre?** 601.b. **¿Dónde vive?**	1. Si 2. No Nombre..... Dirección y referencia:..... .....
602.	**Observaciones:**	....

Annexe 2: Questionnaire des tradipraticiens

ENCUESTA PMTEP ENCUESTA: Plantas medicinales en el tratamiento de epilepsia del Perú		
Fecha de entrevista: ___/___/2015 Nombre del curandero_____		
Provincia_____ Distrito_____ Latitud_____ Longitud_____		
SECCION 1. Datos socio-demográficos (*Preguntar y encerrar con un círculo*)		
101.	¿Cómo usted aprendió la medicina natural?	1. Con miembros de su familia 2. Otro:.....
102.	Detalles	.....
103.	¿Con quién vive en su casa?	1. Solo 2. Con familiar 3. Otro:..... 99. No sabe
104.	¿Cuál es su estado civil?	1. Soltero 2. Casado 3. Conviviente 4. Divorciado 5. Separado 6.Viudo 99. No sabe
105.	¿Tiene hijos?	1. Si 2.No
106.	¿Usted habla quechua o aimara?	1. Quechua 2. Aimara 3. Ninguno 4. Ambos
107.	¿Cuál es su religión?	1. Católica 2. Evangélica 3. Sin religión 4. Otros: ..... 99. No sabe
108.	¿Cuál es su lugar de procedencia? (distrito/provincia)	.....

SECCION 2. Percepcion de la enfermedad *(Preguntar y encerrar con un circulo)*		
201.	**¿Usted conoce a la enfermedad que se llama epilepsia?**	1. Si 2. No
202.	**¿Para usted, cuales son los sintomas de la epilepsia?**	…… …… ……
203.	**¿Conoce pacientes que tienen estos tipos de sintomas?**	1. Si 2. No
204.	**¿Por que cree usted que ocurrio la epilepsia?**	1. Por brujeria, « alguien le ha hecho daño » 2. Por cambios bruscos de temperaturas 3. Por problemas emocionales 4. Por consumo de cerdo 5. Por herencia 6. Por golpes en la cabeza 7. Por neurocisticercosis 8. Por cambio de luna 9. Por comida 10. Otros: …… 99. No sabe

SECCION 3. Tratamiento de la epilepsia *(Preguntar y encerrar con un circulo)*		
301.	**¿Hace usted la diagnosis de epilepsia?**	1. Si 2. No
302.	**¿En cuanto tiempo usted piense que la enfermedad se resuelve?**	……
303.	**¿Usted ha usado un remedio de medicina natural para curar uno de los sintomas de epilepsia?**	1. Si 2. No
304.	**¿Cual es el tipo de tratamiento tradicional que usted prescribe?**	**1. Remedios de plantas** 2. Rituales (mesada, limpia) 3. Remedios de origen animal o mineral 4. Otro: ……
305.	Si la respuesta es 1, saltar a la seccion 4 Caso contrario, responder a la pregunta siguiente: **¿Conoce plantas que curan esta enfermedad?** Si la respuesta es Si, responder a la seccion 4 Si la respuesta es No, saltar directamente a la seccion 5	1. Si 2. No

SECCION 4. Encuesta etnofarmacologica *(Preguntar y encerrar con un círculo)*		
401.	**¿Cual es el nombre de los remedios que usan para curar epilepsia?**	1................................. 2................................. 3................................. 4.................................

Primer remedio:

402.	Planta 1	Planta 2	Planta 3	Planta 4
a. ¿Cuál es el nombre de la planta?	....	....	....	....
b. ¿Con que otro nombre conoce a esta planta?	....	....	....	....
c. ¿Qué parte de la planta usan para el remedio?	1. Raíz 2. Flor 3. Fruto 4. Tallo 5. Hojas 6. Planta entera 7. Otros: .... 99. No sabe	1. Raíz 2. Flor 3. Fruto 4. Tallo 5. Hojas 6. Planta entera 7. Otros: .... 99. No sabe	1. Raíz 2. Flor 3. Fruto 4. Tallo 5. Hojas 6. Planta entera 7. Otros: .... 99. No sabe	1. Raíz 2. Flor 3. Fruto 4. Tallo 5. Hojas 6. Planta entera 7. Otros: .... 99. No sabe
d. ¿Usan la planta seca o fresca?	1. Planta fresca 2. Planta seca 99. No sabe	1. Planta fresca 2. Planta seca 99. No sabe	1. Planta fresca 2. Planta seca 99. No sabe	1. Planta fresca 2. Planta seca 99. No sabe
e. ¿Cómo preparan las plantas para poner en el remedio?	1. Infusión 2. Decocción Maceración 3. Jugo 4. Otros:.................... 99. No sabe Detalles: (cuantidad)....................	1. Infusión 2. Decocción Maceración 3. Jugo 4. Otros:.................... 99. No sabe Detalles: (cuantidad)....................	1. Infusión 2. Decocción Maceración 3. Jugo 4. Otros:.................... 99. No sabe Detalles: (cuantidad)....................	1. Infusión 2. Decocción Maceración 3. Jugo 4. Otros:.................... 99. No sabe Detalles: (cuantidad).................... ....

403.	Preparaciones de remedios: **¿Quién prepara el remedio?**	1. Usted mismo 2. El paciente siguiendo sus instrucciones 3. Otros: .... 99. No sabe
404.	**¿Usted donde consigue los ingredientes para preparar el remedio?**	1. Tienda naturista 2. En un puesto del mercado 3. Ambulantes de hierbas o plantas medicinales 4. Campo 5. Huerto propio 6. Huerto del vecino 7. Otros.............. 99. No sabe
405.	**¿Donde esta pasando consulta para tener el tratamiento natural?**	1. En su casa 2. En lo del paciente 3. En sitios sagrados del pais 4. Otros: ....
406.	**¿Cuantas veces los pacientes van a verlo en general para su problema de epilepsia?**	1.Una vez 2. Dos veces 3. Tres veces 4. Más de tres veces 5. Otro (especifique)................ 99. No sabe
407.	**¿En general, con quien los pacientes van a ver a usted?**	1. Solo 2. Con un miembro de su familia (especifique):.................... 99. No sabe
408.	Modo de administracion del remedio: 408.a.**¿Vía de administración del remedio?**	1. Vía oral 2. Vía tópica (En qué parte del cuerpo)...................

		5. Otros: …… 99. No sabe
	408.b. ¿Cuál es la cantidad de remedio que usa el paciente para tomar?	1. Cucharada 2. Copita 3. Vaso 4. Otros: …… 99. No sabe Unidades: ☐
	408.c. ¿Con que frecuencia toma el tratamiento?	1. Diario … veces/dia 2. Interdiario 3. Semanal 4. Quincenal 5. Mensual 6. Otros:…… 99. No sabe
	408.d. ¿ Por cuánto tiempo usted indica el tratamiento?	1. Menos de una semana 2. Entre una semana y un mes 3. Entre un mes y un año 4. Hasta la curación 5. Otros: …… 99. No sabe
409.	¿Ademas del tratamiento, el paciente utiliza una dieta especial?	1. Si (Si la respuesta es si, precisar): …… …… 2. No
410.	¿Usted ha dado precauciones de uso o consejos con respecto al tratamiento?	1. Si (Si la respuesta es si, precisar): …… …… 2. No
411.	¿Asocia usted a este tratamiento amuletos de hierbas? (seguros)	1. Si (Si la respuesta es si, precisar): …… …… 2. No
412.	¿Usted ha observado si el tratamiento tiene algun efecto secundario?	1. Si (Si la respuesta es si, precisar): …… …… 2. No
SECCION 5. Percepción del tratamiento *(Preguntar y encerrar con un círculo)*		
501. 502.	¿En general, el remedio que usted prescribe funciona? Si la respuesta es negativa, ¿qué hace usted?	1. Si 2. No 1. Dice al paciente de seguir el mismo tratamiento 2. Dice al paciente de seguir pero modifica el remedio (precisar…… ……) 3. Cambio de remedio:…… 4. Otro curandero 5. Medico 6. Otros……
SECCION 6. Aspectos prácticos *(Preguntar y encerrar con un círculo)*		
601.	¿Hace pagar el paciente por su tratamiento?	1. Si …… soles 2. No……
602.	¿Conoce a un otro curandero? Si la respuesta es afirmativa: 601. a. ¿Puede darnos su nombre? 601. b. ¿Dónde vive?	1. Si 2. No Nombre…… Dirección y referencia:…… ……

Annexe 3 : Formulaire de recensement des patients épileptiques

CENTRO DE SALUD GLOBAL – UPCH

Proyecto Eliminación de Cisticercosis

FORMATO 084
INTERVENCIÓN ENCUESTA PMTEP

Impreso: 30/03/2015 Page 1 of 1

VILLA : 099 - PUERTO PIZARRO

CASA : 00001335

Fecha de Apertura: 31 03 15

1A .- SITUACIÓN: 1 Abierta, 2 Cerrada, 3 Renuente, 4 Deshabitada, 5 No Existente, 6 Caso Especial — [1]

1A1 .- HABITANTES EN CASA — [3]

1B .- CONDICIÓN: 1 Propia, 2 Alquilada, 3 Otros : PRESTADO — [3]

1C .- MATERIAL: 1 Noble, 2 De la región, 3 Improvisada, 4 Otros: — [1]

1D .- TIPO: 1 Unifamiliar, 2 Multifamiliar — [1]

1E.- N° HABITACIONES: [4]

Relacion Familiar: 1=Padre, 2=Madre | 3=Hijo(a) | 4=Abuelo(a), 5=Tio(a) | 6=Primo(a) |7=Sobrino(a), 8=Nieto(a) | 9=Hermano(a) |

2A.- ABASTECIMIENTO DE AGUA: 1 Red Pública, 2 Surtidor común, 3 Camión cisterna, 4 Pozo, 5 Río/Acequia/Manantial, 6 Otros:, 7 Cónexión en casa — [7] [1]

2A1.- EL AGUA QUE CONSUME ES: 2 Tratada artesanalmente, 3 No Tratada, 5 Botellon, 6 Filtro — [1] [2]

2B.- SERVICIOS HIGIÉNICOS: 1 Baño, 2 Letrina Institucional, 3 Letrina Artesanal, 4 No tiene — [3]

2C.- ELIMINACIÓN DE LAS HECES: 1 Campo Abierto, 2 Hueco / Pozo, 3 Desagüe — [2]

2D.- FUENTE DE ENERGIA: 1 Fluido eléctrico, 2 Batería, 3 Motor, 4 Otros:, 5 No tiene — [1]

3 .- CRIANZA DE ANIMALES

Pavos	0
Gallinas	0
Patos	0
Caballos	0
Burros	0
Mulas	0
Vacas	0
Cabritos	0
Ovejas	0
Perros	1
Gatos	0
Cerdos	0

Si NO crian cerdos, ir a pregunta 4B1

Grado de Instruccion-GI: 0=Sin Grado | 1=Inicial/Jardin PRIMARIA: 2=1ro | 3=2do | 4=3ro | 5=4to | 6=5to | 7=6to | SECUNDARIA: 8=1ro | 9=2do | 10=3ro | 11=4to | 12=5to SUPERIOR: 13=No Univer. Incompleta 14=No Univer. Completa | 15=Univer. Incompleta| 16=Univer. Completa | 18=Otros

Procedencia: Dpto. + Localidad o Villa

EPILEPSIA: 0= No | 1=Si

4A.- CRIANZA: Encerrados, Amarrados, Libres

4B.- ALIMENTACIÓN: 1 Granos, 2 Alimentos procesados, 3 Desperdicios, 5 Otros: _____, 6 Polvillo

4B1.-PRESENCIA DE CORRAL: 1 Sí, 2 No (pasar a censo integrantes) — [2]

4D.- CONDICIÓN DEL CORRAL 1 Bueno, 2 Regular, 3 Malo

4E.- MATERIAL DEL CORRAL: 1 Cemento, 2 Madera/Estaca, 3 Caña, 4 Improvisado, 5 Alambre de púas, 6 Otros:

TIPO DE CRISIS
1. Parcial simple
2. Parcial Secundariamente Generalizada
3. Parcial Compleja 4. Generalizada

N°	Código / Apellidos y Nombres	Sexo	T. Doc.	N°Doc	N°Fam	Rel.Fam	G.I	T. Res.	Fecha Nac. / Edad	Procedencia	Epilepsia	Tipo Crisis	Tratamiento Actual	C.I. Fecha | Razón No Partic.	Encuesta Fecha | Razón No Partic.	Firma
1	EEUCM3926963 [redacted]	M	DNI	42286851	1	01	12	3	04/01/1984 31 años	TMB013	1	4	7	0	31.03.15	
2	MMMRF4572853 [redacted]	F	DNI	42848017	1	02	14	27	04/02/1985 30 años	TMB099	0	0	0	0	0	0
3	RJUMF4931603 [redacted]	F	DNI	61716359	1	03	00	3	08/07/2009 5 años	TMB099	0	0	0	0	0	0

N°	Código / Apellidos y Nombres	Sexo	T. Doc.	N°Doc	N°Fam	Rel.Fam	G.I	T. Res.	Fecha Nac. / Edad	Procedencia	Epilepsia	Tipo Crisis	Tratamiento Actual	C.I. Fecha | Razón No Partic.	Encuesta Fecha | Razón No Partic.	Firma

Visitas	Fecha	Cod. Colaborador	Firma	Situación de la Vivienda
1	31.03.15	6193		1
2				
3				
4				
5				

Observaciones

RAZONES DE NO PARTICIPACIÓN
0.- No Aplica, 1.- Mudanza, 2.- Criterio de Excl., 3.- Fallecido, 4.- Renuente, 5.- Viaje, 6.- Gestante, 7.- Madre Lactante, 8.- Alérgico, 9.- Enfermedad, 10.- Caso Especial, 11.- Otros Motivos, 12.- Doble registro, 13.- Mudanza Interna, 15.- Mudanza Externa, 16.- Migración, 17.- Tto. No Efectivo

Tipo de Documento
1. L. E. 2. DNI 3. Partida Nac. U. Acta Nac. P. Pasaporte

TRATAMIENTO ACTUAL
1. Fenobarbital 2. Fenitoina 3. Carbamazepina 4. Valprax 5. Diazepam 6. Clonazepam 7. Sin Tratamiento 8. Otros

Annexe 4 : Modification du questionnaire selon le contexte linguistique et culturel observé lors des phases de validation

Numéro	Question appliquée (phase I)	Raison	Question modifiée (phase II)
102	¿Cuál es el nivel de educación más alto que ha alcanzado?	Difficulté de compréhension	¿Hasta qué grado usted ha estudiado?
106	¿Habla otro idioma aparte del castellano?	Question manquant de précision	¿Usted habla quechua o aymara ?
108	¿Actualmente, dónde vives?	Révision de l'objectif de la question	¿Cuál es su procedencia? o ¿de dónde es?
109	¿Siempre ha vivido ahí? ¿Cuánto tiempo lleva viviendo ahí?	Révision de l'objectif de la question	Question supprimée
201	¿Con qué otros nombres conoce a la enfermedad de la epilepsia?	Simplification de la question	¿Con qué otros nombres conoce a la epilepsia?
202	¿A los cuantos años acudió su primera crisis?	Correction linguistique	¿A los cuantos años occurio su primera crisis?
203	¿Puede describir su primera crisis o cómo le comentaron que fue?	Question non pertinente	Question supprimée
204	¿Se acuerda de la fecha de su última crisis?	Question non pertinente	Question supprimée
205	¿Puede describir su última crisis o como la gente se lo ha contado?	Question non pertinente	Question supprimée
206	¿Usted podría decirnos cuántas crisis al mes tiene en promedio?	Simplification de la question	¿Cuántas crisis al mes tiene en promedio?
207	¿Por qué cree que le ocurrió la enfermedad?	Difficulté de compréhension	¿Por qué cree usted que tiene epilepsia?
301	¿A los cuantos años inicio su tratamiento?	Question manquant de précision	¿A los cuantos años inicio su tratamiento para la epilepsia?
	¿Dónde acudió para hacer la consulta?	Question ajoutée	¿Dónde acudió para hacer la consulta?
	¿Estado general del paciente?	Question ajoutée	¿Estado general del paciente?
308	¿Dónde acudió para tener el tratamiento natural?	Correction linguistique	¿Dónde acudió para conseguir el tratamiento natural?
401	¿Cuántos remedios naturales a base de plantas usted utiliza?	Révision de l'objectif de la question	¿Cuántos remedios naturales a base de plantas usted utiliza o ha utilizado?
403	Sabe usted a base de cuantas plantas está preparado el remedio que toma para su enfermedad?	Simplification de la question	A base de cuantas plantas está preparado el remedio que toma para su enfermedad?
405	¿Esa planta puede tener varios nombres?	Difficulté de compréhension	¿Con que otro nombre conoce a esta planta?
406	¿Saben el nombre científico de la planta?	Question non pertinente	Question supprimée
503	¿Asocia usted, a este tratamiento amuletos de hierbas? (seguros)	Question non pertinente	Question supprimée
603	¿Conoce a otra gente que tiene la misma enfermedad que usted?	Question non pertinente et incommodante	Question supprimée

Annexe 5 : Consentements éclairés

INSTITUCIONES:	**Centro de Salud Global – Tumbes, UPCH, Instituto de Neuroepidemiologia Tropical, Universidad de Limoges.**
INVESTIGADORES:	**Luz M. Moyano, Farid Boumediene, Pierre-Marie Preux, Emilie Auditeau**
ESTUDIO:	**Uso de Plantas medicinales en pacientes con epilepsia**

Encuesta PMTEP
Consentimiento Informado
- Adulto -

INTRODUCCIÓN Y PROPOSITO DEL ESTUDIO

Estamos invitándolos a participar en un estudio de investigación sobre cuyo propósito es evaluar los **conocimientos, prácticas y aptitudes de los pacientes con epilepsia y sobre el conocimiento del tratamiento alternativo de esta enfermedad tomando medicina tradicional a base de plantas,** estamos buscando personas que hayan tenido o que tengan epilepsia en esta región. Este es un estudio realizado por profesionales de la **Universidad Peruana Cayetano Heredia en Tumbes** y el **Instituto de Neurologia y Neuroepidemiologia tropical de la Universidad de Limoges de Francia**. En este estudio participarán alrededor de 206 personas. No están obligados a participar en este estudio de investigación, su participación es completamente libre y voluntaria. Este estudio no es necesario para el cuidado médico de ustedes, este es hecho con fines solamente de investigación. Nosotros le proporcionaremos una copia de este documento.

PROCEDIMIENTOS

Si usted decide participar, a todas las personas que tengan epilepsia les haremos unas preguntas en sus casas para saber: si algunos de ustedes ha ido alguna vez donde el **"curandero" o "curioso"** y si este les ha dado como indicación la toma de algunas plantas medicinales, así como también, que tanto usted sabe de su enfermedad. Así mismo solicitamos su autorización para revisar sus archivos médicos y verificar el tipo de epilepsia que usted tiene.

RIESGOS Y BENEFICIOS

Este estudio no implica riesgos mayores para usted y su familiar, no les ocasionará gasto alguno. Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido

CONFIDENCIALIDAD

La información del estudio será guardada con códigos y no con nombres y será manejada con confidencialidad. Los datos de este estudio solo estarán disponibles para los investigadores de este estudio, para la institución financiadora o para alguna supervisión autorizada. Todos los datos personales obtenidos serán almacenados en las oficinas de este estudio (en Tumbes). Sus nombres no serán publicados con los resultados de este estudio.

PREGUNTAS

La participación en este estudio de usted es voluntaria, ustedes recibirán la misma calidad de atención médica si deciden participar o no participar en este estudio. Si ustedes tienen alguna pregunta sobre este estudio, por favor contacte al médico responsable del estudio en Tumbes Dra. Luz Maria Moyano (997595165 o 973822863).

Si ustedes tienen alguna pregunta sobre los aspectos éticos de este estudio, o si ustedes piensan que han sido perjudicados o no se les ha tratado justamente por favor contacte al presidente del Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Dr. Freddy Canchihuamán Rivera, al teléfono 3190000 – anexo 2271.

Nombre del participante _____ Firma: _____ Fecha: _____

Nombre del testigo: _____ Firma: _____ Fecha: _____
(Si el participante es letrado)

Nombre del Investigador: _____ Firma: _____ Fecha: _____

Version 2.0 13/04/2015

COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA – UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA – CIE

APROBADO
F. APROBACIÓN: 13/05/2015

INSTITUCIONES: Centro de Salud Global – Tumbes, UPCH, Instituto de Neuroepidemiologia Tropical, Universidad de Limoges.
INVESTIGADOR: Luz M. Moyano, Farid Boumediene, Pierre-Marie Preux, Emilie Auditeau
ESTUDIO: Uso de Plantas medicinales en pacientes con epilepsia

Encuesta PMTEP
Consentimiento Informado
- Padres -

INTRODUCCIÓN Y PROPOSITO
Estamos invitándolos a su hijo(a) a participar en un estudio de investigación cuyo propósito es evaluar sobre los **conocimientos, prácticas y aptitudes de los pacientes con epilepsia y sobre el conocimiento del tratamiento alternativo de esta enfermedad tomando medicina tradicional a base de plantas**, estamos buscando personas que hayan tenido o que tengan epilepsia en esta región. Este es un estudio realizado por profesionales de la **Universidad Peruana Cayetano Heredia en Tumbes** y el **Instituto de Neurologia y Neuroepidemiologia tropical de la Universidad de Limoges de Francia**. En este estudio participarán alrededor de 206 personas. Su hijo(a) no está obligado a participar en este estudio de investigación, su participación es completamente libre y voluntaria. Este estudio no es necesario para el cuidado médico de ustedes, este es hecho con fines solamente de investigación. Nosotros le proporcionaremos una copia de este documento.

PROCEDIMIENTOS
Si usted decide dejar participar a su hijo(a), les haremos unas preguntas en sus casas para saber: si algunos su hijo(a) ha ido alguna vez donde el **"curandero" o "curioso"**, por su epilepsia y si este les ha dado para su niño(a) como indicación la toma de algunas plantas medicinales, así como también, que tanto usted sabe de la enfermedad. Así mismo solicitamos su autorización para revisar sus archivos médicos y verificar el tipo de epilepsia que su hijo(a) tiene.

RIESGOS Y BENEFICIOS
Este estudio no implica riesgos mayores para su hijo(a), no les ocasionará gasto alguno. Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.

CONFIDENCIALIDAD
La información del estudio será guardada con códigos y no con nombres y será manejada con confidencialidad. Los datos de este estudio solo estarán disponibles para los investigadores de este estudio, para la institución financiadora o para alguna supervisión autorizada. Todos los datos personales obtenidos serán almacenados en las oficinas de este estudio (en Tumbes). Los nombres no serán publicados con los resultados de este estudio.

PREGUNTAS
La participación en este estudio de su hijo(a) es voluntaria, él (ella) recibirá la misma calidad de atención médica si decide participar o no participar en este estudio. Si ustedes tienen alguna pregunta sobre este estudio, por favor contacte al médico responsable del estudio en Tumbes Dra. Luz María Moyano (997595165 o 973622863). Si ustedes tienen alguna pregunta sobre los aspectos éticos de este estudio, o si ustedes piensan que han sido perjudicados o no se les ha tratado justamente por favor contacte al presidente del Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Dr. Freddy Canchihuaman Rivera, al teléfono 3190000 - anexo 2271.

Nombre del niño(a):_____

Nombre del padre: _____ Firma: _____ Fecha: _____
(o de la madre o del apoderado)

Nombre del testigo: _____ Firma: _____ Fecha: _____
(En caso sean iletrados)

Nombre del Investigador: _____ Firma: _____ Fecha: _____

Versión 2.0 13/04/2015

COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA – UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA – CIE

APROBADO
F. APROBACIÓN 13/05/2015

INSTITUCIONES: Centro de Salud Global – Tumbes, UPCH, Instituto de Neuroepidemiología Tropical, Universidad de Limoges.
INVESTIGADOR: Luz M. Moyano, Farid Boumediene, Pierre-Marie Preux, Emilie Auditeau
ESTUDIO: Uso de Plantas medicinales en pacientes con epilepsia

Encuesta PMTEP
Asentimiento Informado
- menores de 7-11 años -

INTRODUCCIÓN Y PROPOSITO

Hola, mi nombre es _____estamos haciendo un estudio para saber ¿cuántas personas han ido al curandero para tratar su epilepsia usando plantas? y queremos hacerte a ti y a tus papas unas preguntas. Este es un estudio realizado por investigadores de la **Universidad Peruana Cayetano Heredia en Tumbes** y el **Instituto de Neurologia y Neuroepidemiologia tropical de la Universidad de Limoges de Francia**. En este estudio participarán más o menos de 206 personas. Si tú no quieres participar, no hay problema, porque tu participación es voluntaria.

Si tú decides participar, te haremos unas preguntas en tu casa para saber: si has ido alguna vez donde el **"curandero" o "curioso"**, por tu epilepsia y si te ha indicado como remedios de algunas plantas medicinales, así como también, queremos saber que tanto sabes de tu enfermedad. Asi mismo solicitamos tu autorización para revisar tus archivos médicos y verificar el tipo de epilepsia que tienes. Este estudio no implica riesgos mayores para ti, no les ocasionará gasto alguno a tus padres.

La información del estudio será guardada con codigos y no con nombres ,Tus nombres no serán publicados con los resultados de este estudio para guardar la confidencialidad.

La participación tuya es voluntaria. Tú recibirás la misma calidad de atención médica si decides participar o no participar en este estudio. Si Tú tienes alguna pregunta sobre este estudio, por favor contacte al médico responsable del estudio en Tumbes Dra. Luz Maria Moyano (997595165 o 973822863). Si Tú tienes alguna pregunta sobre los aspectos éticos de este estudio, o si Tú piensas que has sido perjudicado o no se te ha tratado justamente por favor contacte al presidente del Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Dr. Freddy Canchihuaman Rivera, al teléfono 3190000 - anexo 2271.

Nombre y huella digital del niño(a):_____

Nombre del padre: _____ Firma:_____Fecha: _____
(o de la madre o del apoderado)

Nombre del Investigador: _____Firma:_____Fecha: _____

COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA CIE

APROBADO
F. APROBACIÓN 13/05/2015

Versión 2.0 13/04/2015

INSTITUCIONES: Centro de Salud Global – Tumbes, UPCH, Instituto de Neuroepidemiología Tropical, Universidad de Limoges.
INVESTIGADORES: Luz M. Moyano, Farid Boumediene, Pierre-Marie Preux, Emilie Auditeau
ESTUDIO: Uso de Plantas medicinales en pacientes con epilepsia

Encuesta PMTEP
Asentimiento Informado
- Menores entre 12 y 17 años -

INTRODUCCIÓN Y PROPOSITO
Hola!!!!, estamos invitándote a participar de un estudio de investigación cuyo propósito es evaluar sobre los conocimientos, prácticas y aptitudes de los pacientes con epilepsia y sobre el conocimiento del tratamiento alternativo de esta enfermedad tomando medicina tradicional a base de plantas, estamos buscando personas que hayan tenido o que tengan epilepsia en esta región. Este es un estudio realizado por profesionales de la **Universidad Peruana Cayetano Heredia** en Tumbes y el **Instituto de Neurología y Neuroepidemiología tropical de la Universidad de Limoges de Francia**. En este estudio participarán alrededor de 206 personas. No estás obligado a participar en este estudio de investigación, tu participación es completamente libre y voluntaria. Este estudio no es necesario para el cuidado médico tuyo, este es hecho con fines solamente de investigación. Nosotros le proporcionaremos una copia de este documento.

PROCEDIMIENTOS
Si decides participar, a todas las personas que tengan epilepsia les haremos unas preguntas en sus casas para saber: si algunos de ustedes ha ido alguna vez donde el "curandero" o "curioso" y si este les ha dado como indicación la toma de algunas plantas medicinales, así como también, que tanto usted sabe de su enfermedad. Así mismo solicitamos tu autorización para revisar tus archivos médicos y verificar el tipo de epilepsia que tienes.

RIESGOS Y BENEFICIOS
Este estudio no implica riesgos mayores para ti y tu familia, no te ocasionará gasto alguno. Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.

CONFIDENCIALIDAD
La información del estudio será guardada con códigos y no con nombres y será manejada con confidencialidad. Los datos de este estudio solo estarán disponibles para los investigadores de este estudio, para la institución financiadora o para alguna supervisión autorizada. Todos los datos personales obtenidos serán almacenados en las oficinas de este estudio (en Tumbes). Sus nombres no serán publicados con los resultados de este estudio.

PREGUNTAS
La participación en este estudio es voluntaria. Tú recibirás la misma calidad de atención médica si deciden participar o no participar en este estudio. Si ustedes tienen alguna pregunta sobre este estudio, por favor contacte al médico responsable del estudio en Tumbes Dra. Luz María Moyano (997595165 o 973822863).
Si ustedes tienen alguna pregunta sobre los aspectos éticos de este estudio, o si ustedes piensan que han sido perjudicados o no se les ha tratado justamente por favor contacte al presidente del Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Dr. Freddy Canchihuaman Rivera, al teléfono 3190000 - anexo 2271.

Nombre del participante: _____ Firma: _____ Fecha: _____

Nombre del Padre/Tutor: _____ Firma: _____ Fecha: _____

Nombre del Investigador: _____ Firma: _____ Fecha: _____

Version 2.0 13/04/2015

COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA CIE

APROBADO
F. APROBACIÓN 13/05/2015

INSTITUCIONES: Centro de Salud Global – Tumbes, UPCH, Instituto de Neuroepidemiología Tropical, Universidad de Limoges.
INVESTIGADOR: Luz M. Moyano, Farid Boumediene, Pierre-Marie Preux, Emilie Auditeau
ESTUDIO: Uso de Plantas medicinales en pacientes con epilepsia

Consentimiento Informado
- Curanderos -

INTRODUCCIÓN Y PROPOSITO

Estamos invitándolos a participar en un estudio de investigación cuyo propósito es evaluar sobre los **conocimientos, prácticas y aptitudes de los pacientes con epilepsia y sobre el conocimiento del tratamiento alternativo de esta enfermedad tomando medicina tradicional a base de plantas.** Con este estudio se conocerá de manera clara como hace usted para curar a los pacientes. Este es un estudio realizado por profesionales de la **Universidad Peruana Cayetano Heredia en Tumbes** y el **Instituto de Neurología y Neuroepidemiología tropical de la Universidad de Limoges de Francia**. En este estudio participarán alrededor de 206 pacientes con epilepsia y curanderos. Usted no está obligado a participar en este estudio de investigación, su participación es completamente libre y voluntaria. Nosotros le proporcionaremos una copia de este documento.

PROCEDIMIENTOS

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre sus hábitos, el conocimiento sobre la enfermedad y los remedios que tiene usted la costumbre de preparar a los pacientes con convulsiones.

RIESGOS Y BENEFICIOS

Este estudio no implica riesgos mayores para usted, no les ocasionará gasto alguno. Este estudio permitirá que en un futuro pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.

CONFIDENCIALIDAD

La información del estudio será guardada con códigos y no con nombres y será manejada con confidencialidad. Los datos de este estudio solo estarán disponibles para los investigadores de este estudio, para la institución financiadora o para alguna supervisión autorizada. Todos los datos personales obtenidos serán almacenados en las oficinas de este estudio (en Tumbes). Sus nombres no serán publicados con los resultados de este estudio.

PREGUNTAS

La participación en este estudio de usted es voluntaria. Si ustedes tienen alguna pregunta sobre este estudio, por favor contacte al médico responsable del estudio en Tumbes Dra. Luz María Moyano (997595165 o 973822863). Si ustedes tienen alguna pregunta sobre los aspectos éticos de este estudio, o si ustedes piensan que han sido perjudicados o no se les ha tratado justamente por favor contacte al presidente del Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Dr. Freddy Canchihuaman Rivera, al teléfono 3190000 - anexo 2271.

Nombre del participante: _____ Firma: _____ Fecha: _____

Nombre del testigo: _____ Firma: _____ Fecha: _____
(Si el participante es iletrado)

Nombre del Investigador : _____ Firma: _____ Fecha: _____

COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA – UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA – DIRECT – CIE

APROBADO
F. APROBACIÓN: 13/05/2015

Versión 2.0 13/04/2015

Annexe 6 : Approbation des comités d'Ethique

Comité de Protection des Personnes
Sud-Ouest & Outre-Mer IV
CPP SOOM IV
LIMOGES

Présidente
DEMIOT Claire
Vice-Président
MALAUZAT Dominique
Trésorier
ESPIGAT Bernard
Secrétaire Général
DESFARGES-LACROIX Elisabeth

1er collège

BAHANS Claire
BEDANE Christophe
BURBAUD Francis
DEMIOT Claire
DESCUBES Marie-Pierre
GIRARD Murielle
MALARD-GASNIER Nathalie
MARIE-DARAGON Annelle
MEDREL-LACORRE Sandrine
NICOT Philippe
NUBUKPO Philippe
PFENDER Elodie
POSTIL Déborah

2ème collège

BLANQUET Geneviève
DEMARTIAL Martine
DESFARGES LACROIX Elisabeth
ESPIGAT Bernard
DUPONT Dalice
FRUGIER Joël
HABRIOUX Gérard
JOUHANNEAUD Dominique
LAROCHE Marie-France
LEYMARIE Sophie
MAGNE Marie-Françoise
MALAUZAT Dominique
MENIER Robert

Secrétariat
COURIVAUD Cécile

Professeur Pierre-Marie PREUX
Institut d'Epidémiologie
et Neurologie Tropicale
Unité INSERM 1094 NET
Faculté de Médecine et de Pharmacie

Monsieur,

Vous nous avez sollicités à propos d'un projet intitulé «**Les plantes médicinales du PEROU utilisées dans le traitement de l'épilepsie**» et nous en accusons bonne réception en date du 23 janvier 2015.
Ce projet a été soumis aux membres du CPP, réuni en tant que comité d'éthique, lors de la réunion du 12 février 2015.

Cette étude ne soulève pas de problème éthique particulier et ne relève pas du domaine d'application de la réglementation régissant les recherches biomédicales, au sens de l'article L.1121-1-1 et de l'article R.1123-1.

Au cours de notre délibération a été évoquée la possibilité que soient brevetées diverses molécules utilisées dans le cadre des pratiques de soins traditionnels. Si cela s'avérait exact, un retour sur la propriété intellectuelle ainsi que sur les résultats financiers devra être prévu soit vers le chaman si celui-ci est clairement identifié soit au profit de la communauté dont il est issu conformément aux recommandations des organismes internationaux visant à prévenir le pillage des biens culturels.

Nous vous prions d'agréer, Monsieur, l'expression de nos salutations les meilleures,

Le Vice-Président du Comité,
Docteur Dominique MALAUZAT

Cabanis Haut – Centre Hospitalier Esquirol – 15 rue du Docteur Marcland - 87025 Limoges Cedex

UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Vicerrectorado de Investigación
Dirección Universitaria de Investigación,
Ciencia y Tecnología - DUICT

CONSTANCIA 135 - 08- 15

El Presidente del Comité Institucional de Ética (CIE) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia hace constar que el proyecto de investigación señalado a continuación fue **APROBADO** por el Comité de Ética.

Título del Proyecto	: **"Estudio piloto sobre uso de plantas medicinal en el Perú para el tratamiento de epilepsia"**
Código de inscripción	: **64327**
Investigadores principales	: **Luz María Moyano**

La aprobación incluyó los documentos finales descritos a continuación:

1. **Protocolo de investigación,** versión 2.0 de fecha 13 abril 2015.
2. **Consentimiento informado para curanderos,** versión 2.0 de fecha 13 abril 2015.
3. **Consentimiento informado para padres,** versión 2.0 de fecha 13 abril 2015.
4. **Consentimiento informado para adultos,** versión 2.0 de fecha 13 abril 2015.
5. **Asentimiento informado para menores entre 12 y 17 años,** versión 2.0 de fecha 13 abril 2015.
6. **Asentimiento informado para menores entre 7 y 11 años,** versión 2.0 de fecha 13 abril 2015.

La **APROBACIÓN** considera el cumplimiento de los estándares de la Universidad, los lineamientos Científicos y éticos, el balance riesgo/beneficio, la calificación del equipo investigador y la Confidencialidad de los datos, entre otros.

Cualquier enmienda, desviaciones, eventualidad deberá ser reportada de acuerdo a los plazos y normas establecidas. El investigador reportará cada **seis meses** el progreso del estudio y alcanzará un informe al término de éste. La aprobación tiene vigencia desde la emisión del presente documento hasta el **12 de mayo del 2016**. Los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Lima, 13 de mayo del 2015.

COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA CIE
UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA DUICT

Fredy Canchihuamán Rivera, MD MPH PhD
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación

/fpr

Av. Honorio Delgado 430, Lima 31 / Apartado Postal 4314, Lima 100, Telefax: 482-4541
Teléfono: 319-0000 Anexo: 2271 / 2542
e-mail: duict@oficinas-upch.pe http://www.upch.edu.pe/vrinve/duict/

01

Annexe 7: Liste des espèces végétales identifiées lors de l'enquête PMTEP par les patients et tradipraticiens

Nombre total de plantes citées	Par les patients (n=51)		Par les tradipraticiens (n=37)	
	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)
Nom vernaculaire des plantes				
Achicoria	1	2,0	0	0
Ajo	0	0	2	5,0
Amala	0	0	1	3,0
Aniz	1	2,0	0	0
Apio	0	0	1	3,0
Ashango	0	0	3	8,0
Boldo	1	2,0	1	3,0
Borraja	0	0	1	3,0
Cabalonga	2	4,0	2	5,0
Calahuala	1	2,0	1	3,0
Canchalagua	1	2,0	0	0
Cedron	0	0	3	8,0
Chanca piedra	2	4,0	0	0
Chirimoya	3	6,0	0	0
Chivato	3	6,0	0	0
Chuquiragua	0	0	1	3,0
Clavel	1	2,0	1	3,0
Clavo	1	2,0	0	0
Cola de caballo	1	2,0	0	0
Congona	1	2,0	1	3,0
Contra hechizo	1	2,0	0	0
Espingo	1	2,0	3	8,0
Flor blanca	2	4,0	0	0
Flor de castilla	2	4,0	0	0
Hierba del aire	0	0	1	3,0
Hierba del arco	1	2,0	1	3,0
Hierba del buen querer	1	2,0	0	0
Hierba del dominio	1	2,0	0	0
Hierba del espanto	1	2,0	2	5,0
Hierba de la estrella	1	2,0	0	0
Hierba de la granada	1	2,0	0	0
Hierba del huizco	1	2,0	0	0
Hierba de la postema	0	0	1	3,0
Hierba del retiro	0	0	1	3,0
Hierba de la sangre	0	0	1	3,0
Hierba del susto	4	8,0	3	8,0
Hierba del toro	2	4,0	0	0
Hornamo	0	0	1	3,0

Huaminea	1	2,0	0	0
Lima	4	8,0	0	0
Limon	1	2,0	0	0
Llanten	2	4,0	0	0
Maiz blanco	1	2,0	1	3,0
Malva olorosa	0	0	2	5,0
Manzana	2	4,0	1	3,0
Manzanilla	3	6,0	2	5,0
Margarita	1	2,0	0	0
Mejorana	1	2,0	1	3,0
Naranja	2	4,0	0	0
Naranja agria	1	2,0	0	0
Nuez moscada	2	4,0	5	**14,0**
Paico	4	8,0	1	3,0
Palo santo	1	2,0	0	0
Perejil	1	2,0	0	0
Pimpinella	0	0	1	3,0
Piri piri	1	2,0	1	3,0
Quina quina	0	0	1	3,0
Romero	2	4,0	3	8,0
Rosa blanca	3	6,0	1	3,0
Ruda	4	8,0	2	5,0
Tabacco negro	1	2,0	1	3,0
Toronjil	3	6,0	4	11,0
Uña de gato	2	4,0	0	0
Valeriana	13	**25,0**	4	11,0
Vervena	1	2,0	0	0
Zanahoria	2	4,0	0	0

Annexe 8: Liste des espèces végétales identifiées par le botaniste

Lista de plantas identificadas estudio PMTEP

Herbario Nacional de Trujillo - 6 y 7 de mayo de 2015

Eric Franck Rodriguez

Scientific name	**Vulgar name**	**Plant parts used by patients and traditional healers**
Althaea L.	« Malva genciana »	Leaves
Annona cherimola Mill.	« Chilimoya »	Fruit
Buddleja L.	«Yerba del aire», «Paja del aire»	Leaves
Cheilanthes myriophylla Desv.	«Pena pena»	Leaves
Clinopodium sericeum (C. Presl ex Benth.) Harley	« Mejorana »	Leaves, flowers
Cuphea strigulosa Kunth		Leaves, flowers
Equisetum bogotense Kunth	« Cola de caballo »	Stems
Gomphrena globosa L.	« Siempre viva »	Leaves, flowers
Juglans neotropica Diels	« Nogal »	Fruit
Matthiola incana (L.) W.T. Aiton	« Alehly »	Leaves, flowers
Melissa officinalis L.	« Toronjil »	Stems, whole plant
Myristica fragrans Houtt.	«Nuez moscada»	Fruit
Nectandra reticularis Britton & P. Wilson	«Espingo»	Fruit
Nicotiana paniculata L.		Leaves
Oreopanax eriocephalus Harms	« Maque maque »	Aerial parts

Passiflora edulis Sims	« Maracuya »	Fruit
Peperomia inaequalifolia Ruiz & Pav.	« Contra yerba », « Congona »	Leaves
Peperomia Ruiz & Pav.	« Congona »	Leaves
Petroselinum sativum Hoffm.	« Perejil »	Leaves
Piper aduncum L.		Leaves
Polypodium L.	« Bejuco de montana »	Leaves
Psidium guajava L.	« Guajava »	Fruit
Rosmarinus officinalis L.	« Romero »	Leaves, whole plant
Sanguisorba minor Scop.	« Pimpinella »	Leaves, flowers
Schkuhria pinnata (Lam.) Kuntze ex Thell.	« Canchalagua »	Leaves, flowers
Taraxacum officinale F.H. Wigg.	« Diente de leon »	Leaves
Valeriana L.	« Raiz de valeriana »	Roots
Viola tricolor L.	« Pensamientos »	Leaves, flowers

Annexe 9: Récapitulatif des doses retrouvées dans la littérature des plantes sélectionnées

Plant	Studied disease or effect	Route	EtOH extract	H_2O extract
Valeriana officinalis	Epilepsy	IP		200 to 800 mg/kg (94)
	Epilepsy	Immersion	0,5 to 5 mg/ml	0,5 to 5 mg/ml (82)
	Morphine dependence	IP		1, 5, 25, 50, 100 mg/kg (95)
	Parkinson disease	OR		0,5 mg/ml, 10 mg/ml (96)
	Sedative effect	OR	250 to 1000 mg/kg(97)	
	Anti-depressant effect	OR	100 to 500 mg/kg (98)	
Melissa officinalis	Myocardial lesions	OR		50, 100, 200 mg/kg (99)
	ECG effect	OR		50, 100, 200 mg/kg (99)
	Ventricular arrhythmia	IP		50, 100, 200, 400 mg/kg (100)
	Stress	OR		200 mg/kg (101)
	Oxidative stress	OR		100 mg/kg (87)
	Genotoxic	OR	250 and 500 mg/kg	100 mg/kg (102)
	Diabetes	OR	200 mg/kg (103)	
	Pain	OR		3 to 1000 mg/kg (88)
Rosmarinus officinalis	Anti-inflammatory effect	OR		100, 200, 400 mg/kg(104)
	Hormonal effect	OR	50 and 100 mg/kg	50 and 100 mg/kg (105)
	Renal reperfusion	OR		10 ml/kg (106)
	Diabetes and stress	OR		70 and 140 mg/kg (90)
	Diabetes	IP		0,2 ml, dose of 10% (89)
	Morphine withdrawal	IP	0,96 g/kg	1,68 and 2,4 g/kg (91)
	Diuretic effect	OR		10 ml/kg (107)
	Gastric ulcer	OR	500, 1000 mg/kg (108)	
	Diabetes and stress	OR	50, 100 and 200 mg/kg	(109)
	Hepatoprotective effect	OR	0,15/100g (110)	
Myristica fragans	Hormonal effect	OR	100, 250, 500 mg/kg	(111)
	Hyperlipidemia	OR	500 mg/kg (112)	

Abstract

Assessment of the use of complementary and alternative medicines for the care of epilepsy in Peru

Epilepsy affects 150 000 people in Peru, with a prevalence of 16.6/1000 and a treatment gap of 75% in this country. Side effects and drug-resistant epilepsies lead to the use of traditional remedies provided by shamans or by traditional healers.

The principal objective was to assess the anti-epileptic effects of plants used by traditional healers in order to control crisis in a rural community of northern Peru. Specific objectives were to; (i) define therapeutic itineraries of PWE (patients with epilepsy), (ii) characterize knowledge, attitudes and practices of traditional healers, (iii) and assess anti-epileptic effects of botanical species used by both PWE and traditional healers on *in vivo* models of epilepsy.

The inclusion criteria for patients consisted of having a diagnosis of epilepsy confirmed by a neurologist and consent to participate in the study. The inclusion criterion for traditional healers consisted of working in the study area. Information was collected thanks to structured interviews with a survey questionnaire applied to both the PWE and the traditional healers. The botanical species mentioned were collected and identified by a botanist of the herbarium of Trujillo. Selected plants (through quantitative and qualitative data of the survey and an exhaustive literature review) were extracted by ethanolic maceration and aqueous decoction through the traditional formula. Plants *Valeriana officinalis* and *Melissa officinalis* were assessed on rodent models.

Among the 228 patients involved in the survey, 60.5% had used some herbal remedies to cure epilepsy in their therapeutic strategy. More than half of them (54.8%) associated a traditional remedy with anti-epileptic drugs. Carbamazepine was the antiepileptic the most used with 33.2% of prescriptions, followed by phenytoin (17.8%) and phenobarbital (7.2%). The traditional healer was consulted in first place (45.2%) followed by the general practitioner (42.1%) and the neurologist (6.6%). Sixty six botanical species were mentioned by patients and traditional healers in the treatment of epilepsy and 28 were identified by the botanist. We observed an antiepileptic effect on the short term of extracts of *Valeriana officinalis* and *Melissa officinalis*.

Key words: epilepsy, traditional medicine, therapeutic strategy, herbal remedies, Peru.

Résumé :

Sur près de 70 millions de personnes vivant avec l'épilepsie (PVE) dans le monde, 150 000 vivent au Pérou où la prévalence est de 16,6/1000 habitants et le déficit thérapeutique de 75 %. Les effets indésirables et les épilepsies pharmaco-résistantes semblent conduire à une augmentation du recours aux médecines alternatives et complémentaires (MAC) pour la prise en charge de la maladie.

Notre objectif principal était d'évaluer les effets antiépileptiques des espèces végétales utilisées par les médecins traditionnels pour le contrôle des crises d'épilepsie au Pérou. Les objectifs spécifiques visaient à : (i) définir les itinéraires thérapeutiques des PVE, (ii) décrire les comportements, attitudes et pratiques concernant la maladie et l'utilisation des plantes ; (iii) évaluer les effets antiépileptiques sur des modèles d'épilepsies *in vivo*.

Les patients inclus avaient un diagnostic d'épilepsie confirmé par un neurologue et ont donné leur consentement pour participer à l'étude. Les tradipraticiens inclus exerçaient tous dans la zone d'étude. Les informations ont été recueillies grâce à un entretien semi-structuré, *via* un questionnaire avec des questions ouvertes et fermées. Les espèces végétales citées ont été collectées puis identifiées par un botaniste de l'herbier national de Trujillo (Pérou). Les plantes sélectionnées (à partir des données qualitatives et quantitatives des enquêtes et une revue exhaustive de la littérature) ont été soumises à des extractions standardisées par macération éthanolique ou décoction aqueuse selon le mode de préparation traditionnel. Les plantes *Valeriana officinalis* et *Melissa officinalis* ont été évaluées sur modèle animaux.

Parmi les 228 patients inclus, 60,5% avaient utilisé des remèdes à base de plantes pour la prise en charge de leur pathologie. Plus de la moitié des patients (54,8%) associait un remède traditionnel et un AE. La carbamazépine était l'anti-épileptique le plus utilisé puisqu'il représentait 33,2% des prescriptions d'AE, suivi par la phénytoïne (17,8%) et le phénobarbital (7,2%). La personne consultée en première intention par les patients épileptiques était le tradipraticien (45,2%), suivi du médecin généraliste (42,1%) et du neurologue (6,6%). Au total, 66 espèces végétales ont été citées par les patients et tradipraticiens, dont 28 qui ont pu être identifiées par un botaniste. Un effet antiépileptique potentiel à court-terme avec les extraits de *Valeriana officinalis* et *Melissa officinalis* a été observé.

Discipline administrative: Pharmacie

Mots-clés: épilepsie, médecine traditionnelle, itinéraire thérapeutique, plantes, Pérou.

Intitulé et adresse du laboratoire: UMR Inserm 1094 NeuroEpidémiologie, Facultés de Médecine et Pharmacie, 2 rue du Dr Marcland, 87025 Limoges

Directeur de thèse : Dr Farid Boumédiène

Auteur: Emilie Auditeau