

Université de Montréal

**Conséquences imprévues : comprendre les maladies cardiovasculaires
chez les adultes âgés atteints d'épilepsie**

par

Nafisa Husein

Département de médecine sociale et préventive
École de santé publique de l'Université de Montréal

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès science (M. Sc.)
en Santé publique, option Recherche

Août 2020

© Nafisa Husein, 2020

Université de Montréal

Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique

Ce mémoire intitulé

**Conséquences imprévues : comprendre les maladies cardiovasculaires
chez les adultes âgés atteints d'épilepsie**

Présenté par

Nafisa Husein

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Geneviève Gariepy

Président-rapporteur

Mark Robert Keezer

Directeur de recherche

Nathalie Auger

Membre du jury

Résumé

INTRODUCTION. La charge mondiale des maladies cardiovasculaires (MCV) ne cesse d'augmenter. Une population particulièrement vulnérable à ces maladies est celle des adultes âgés ayant une maladie neurologique : l'épilepsie. Plusieurs études démontrent que les adultes âgés atteints d'épilepsie ont un risque plus élevé de développer une MCV par rapport à la population générale. Cette association est étonnamment peu étudiée chez cette population. Afin de développer des programmes de soins de santé pour prévenir l'apparition de comorbidité de MCV chez les personnes atteintes d'épilepsie, dresser un portrait précis des adultes âgés atteints d'épilepsie est nécessaire.

OBJECTIFS. Afin de combler les lacunes de la littérature scientifique sur les causes du fardeau élevé des MCV chez les adultes âgés atteints d'épilepsie, l'objectif de ce mémoire est d'étudier la répartition des facteurs sociaux, mode de vie et comportements, ainsi que des maladies chroniques connues comme étant des facteurs de risque de MCV chez les adultes âgés atteints d'épilepsie comparée à la population générale. En outre, nous visons à mesurer l'association transversale entre l'épilepsie et les MCV chez les adultes âgés, avec et sans ajustement pour des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), ainsi qu'à trouver des preuves d'interactions entre l'épilepsie et les facteurs de risque de MCV.

MÉTHODES. Nous avons analysé les données de 44 817 participants de l'Étude longitudinale canadienne sur le vieillissement (ÉLCV), une cohorte d'étude longitudinale composée d'individus âgés d'au moins 45 ans et plus dont plus de 700 personnes ont des antécédents d'épilepsie autodéclarés au cours de leur vie. En ajustant pour l'âge, le sexe et le statut d'AVC, nous avons utilisé la régression log-binomiale pour modéliser les associations transversales entre les facteurs de risque de MCV, l'épilepsie et les MCV telles que les maladies cardiaques, les maladies vasculaires périphériques et les infarctus du myocarde. Nous avons comparé le fardeau des MCV attribuable par les AVC dans la population avec et sans épilepsie. Des modèles de régression multivariés ont également été stratifiés en fonction du statut d'épilepsie afin d'observer des

différences dans ces associations entre les personnes atteintes d'épilepsie et les personnes non atteintes d'épilepsie. Finalement, nous avons testé l'existence d'interactions entre les facteurs de risque de MCV et l'épilepsie, et leur association avec le statut de MCV. Nous avons utilisé l'imputation multiple pour remplacer les données manquantes.

RÉSULTATS. La majorité des caractéristiques sociodémographiques, mode de vie et comportements et maladies chroniques, sélectionnées comme facteurs de risque de MCV dans notre étude, étaient significativement plus prévalentes chez les personnes atteintes d'épilepsie comparée à la population générale non atteinte d'épilepsie. Le fardeau des MCV attribuable par les AVC chez les personnes atteintes d'épilepsie n'était que de 36 %, soit un taux similaire à celui de la population générale qui lui s'élevait à 32 %. Même après l'ajustement du statut d'AVC, ainsi que de l'âge et du sexe, les personnes atteintes d'épilepsie présentaient une prévalence significativement plus élevée de maladies cardiaques [ratio de prévalence (PR) = 1,27 (IC à 95 % : 1,02-1,57)] et de maladies vasculaires périphériques [PR = 1,88 (IC à 95 % : 1,50-2,36)]. Bien qu'elle ne soit plus significative, la tendance vers une augmentation de la prévalence des infarctus du myocarde chez les personnes atteintes d'épilepsie était maintenue [PR = 1,19 (IC à 95 % : 0,89-1,60)]. Finalement, parmi tous les facteurs de risque de MCV, seuls l'âge, l'hypertension et la maladie pulmonaire chronique obstructive ont été associés à une augmentation significative de la prévalence d'une ou plusieurs MCV.

CONCLUSION. La grande taille de l'échantillon et l'étendue des informations sur la santé saisies par l'ÉLCV (c'est-à-dire démographiques, sociales, physiques, psychologiques, économiques, physiologiques) nous ont permis de modéliser une analyse approfondie et de présenter un reflet juste d'une population d'adultes âgés. Le mémoire présenté démontre que les facteurs de risque de MCV sont plus fréquemment observés chez les personnes atteintes d'épilepsie et l'association entre l'épilepsie et les MCV est indépendante de l'association entre l'épilepsie et les AVC. Ces résultats constituent une première étape importante pour mieux comprendre les origines des MCV chez les personnes atteintes d'épilepsie. L'analyse de médiation aurait pu être un moyen d'approfondir mes analyses. Cela n'a pas été possible avec l'analyse actuelle étant donné que nous n'avions aucun moyen d'établir la séquence temporelle de nos données.

Les adultes âgés constituent une population vulnérable à laquelle les prestataires de soins de santé doivent accorder une attention particulière. Mener des études longitudinales sur les personnes dont les crises d'épilepsie viennent d'être diagnostiquées et qui présentent une maladie chronique, des caractéristiques sociodémographiques et un mode de vie entièrement caractérisé (avant et après le diagnostic d'épilepsie) sont nécessaires.

Mots-clés : comorbidité, crise, maladie cardiaque, déterminants sociaux de la santé.

Abstract

INTRODUCTION. The global burden of cardiovascular disease (CVD) is steadily increasing. A population particularly vulnerable to these diseases are the older adults with a neurological condition: epilepsy. Several studies show that older adults with epilepsy have a higher risk of developing CVD when compared to the general population. This association is surprisingly poorly studied among people with epilepsy. In order to develop health care programs to prevent the onset of CVD comorbidity in people with epilepsy, creating an accurate portrait of older adults with epilepsy is required.

OBJECTIVES. In order to fill the gaps in the scientific literature on the causes of the high burden of CVD in older adults with epilepsy, the purpose of this thesis is to investigate the distribution of social factors, lifestyle and behaviors, as well as chronic disease CVD risk factors, in people with epilepsy as compared to the general population. In addition, we aim to measure the cross-sectional association between epilepsy and CVD in older adults, with and without adjustments for a history of stroke as well as looking for evidence of interactions between epilepsy and CVD risk factors.

METHODS. We analysed data for 44,817 participants in the Canadian Longitudinal Study on Aging (CLSA), a longitudinal study cohort of individuals aged at least 45 years and where more than 700 individuals have a lifetime self-reported history of epilepsy. Adjusting for age, sex and stroke, we used log-binomial regression to model the cross-sectional associations between CVD risk factors, epilepsy, and CVD such as heart disease, peripheral vascular disease, and myocardial infarction. We compared the CVD burden attributable to stroke in the population with and without epilepsy. Multivariable regression models were also stratified across levels of epilepsy status to observe for differences in these associations between epilepsy and people without epilepsy. Finally, we tested the existence of interactions between CVD risk factors and epilepsy and their association with CVD status. We used multiple imputation to replace missing data.

RESULTS. The majority of the sociodemographic characteristics, lifestyle and behavior and chronic diseases, selected as CVD risk factors in our study, were significantly more prevalent in people with epilepsy as compared to the general population without epilepsy. The CVD burden attributable to stroke in people with epilepsy was only 36%, similar to the general population which reached 32%. Even after adjusting for a history of stroke, as well as age and sex, people with epilepsy had a significantly higher prevalence of heart disease [prevalence ratio (PR) = 1.27 (95% CI: 1.02, 1.57)] and peripheral vascular disease [PR = 1.88 (95% CI: 1.50, 2.36)]. Although no longer significant, the trend towards an increase in the prevalence of myocardial infarction in people with epilepsy was maintained [PR = 1.19 (95% CI: 0.89, 1.60)]. Finally, among all the CVD risks factors, only age, hypertension, and chronic obstructive pulmonary disease were associated with significant increases in the prevalence of one or more of the CVD.

CONCLUSION. The large sample size and breadth of health information captured by the CLSA (i.e. demographic, social, physical, psychological, economic, physiological) allowed us to model in-depth analysis and present a fair reflection of an older adult population. The presented thesis demonstrates that CVD risk factors are more frequently seen in people with epilepsy and that the association between epilepsy and CVD is independent of the association between epilepsy and stroke. These findings are important first steps in more comprehensively understanding the origins of CVD in people with epilepsy. Mediation analysis could have been a way of further examining my analysis. This was not possible with the current analysis given that we had no way to establish the temporal sequence of our data.

Older adults are a vulnerable population in which health care providers should pay particular attention. Conducting longitudinal studies of individuals with newly diagnosed epilepsy seizures and fully characterized chronic disease, sociodemographic characteristics and lifestyle (prior to and post a epilepsy diagnosis) are needed.

Keywords: comorbidity, seizure, heart disease, social determinants of health.

Table des matières

Résumé.....	3
Abstract	6
Liste des tableaux	10
Liste des figures	11
Liste des sigles et abréviations	12
Dédicace	13
Remerciements.....	14
Chapitre 1 – Introduction	15
Chapitre 2 – Recension des écrits	19
2.1 Les maladies cardiovasculaires : définition et prévalence.....	19
2.2 L'épilepsie : définition, incidence, prévalence et facteurs de risque.....	19
2.3 L'association entre les maladies cardiovasculaires et l'état épileptique.....	20
2.4 Les facteurs de risque de la maladie cardiovasculaire.....	21
2.4.1 L'utilisation de médicaments antiépileptiques	21
2.4.2 Les maladies chroniques associées aux maladies cardiovasculaires et leur présence au sein de la population atteinte d'épilepsie.....	23
2.4.2.1 L'hypertension et le diabète.....	23
2.4.2.2 L'insuffisance rénale chronique et la maladie pulmonaire obstructive chronique	24
2.4.2.3 Les cancers	25
2.4.2.4 L'Alzheimer.....	25
2.4.3 Les habitudes de vie associées aux maladies cardiovasculaires et leur présence dans la population atteinte d'épilepsie	26
2.4.4 Les caractéristiques sociodémographiques associées aux maladies cardiovasculaires et leur présence dans la population atteinte d'épilepsie.....	27
2.5 Limites méthodologiques des études.....	29
2.6 Contribution du mémoire à l'avancée des connaissances.....	29
Chapitre 3 – Unintended consequences: Understanding cardiovascular disease in older adults with epilepsy	31

3.1	Introduction.....	33
3.2	Methods	34
3.2.1	Participants.....	34
3.2.2	Variables.....	35
3.2.2.1	Dependent variables	35
3.2.2.2	Independent variables.....	35
3.2.2.3	Socio-demographic characteristics	35
3.2.2.4	Lifestyle and behavior	35
3.2.2.5	Chronic diseases.....	36
3.2.2.6	Epilepsy	36
3.2.3	Statistical analyses.....	37
3.3	Results	38
3.4	Discussion	40
3.5	Conclusion	43
3.6	Tables.....	45
3.7	Figure.....	51
	Chapitre 4 – Discussion	52
4.1	Retour sur les principaux résultats	52
4.2	Contribution aux écrits scientifique.....	53
4.3	Limites de notre étude	55
	Chapitre 5 – Conclusion.....	57
5.1	Implication en santé publique	57
5.2	Perspective d'études futures.....	58
	Références	59
	Annexe A. Table e-1: Baseline and lost participants at follow-up characteristics	72
	Annexe B. Table e-2: Correlates of cardiovascular disease, simple regression models	73
	Annexe C. Table e-3: Correlates of cardiovascular disease, full regression models with epilepsy status as interaction term	74
	Annexe D. Questionnaire e-1	76
	Annexe E. Algorithm e-1.....	78
	Annexe F. Approbation éthique	79

Liste des tableaux

Table 1. Participants characteristics	45
Table 2. Correlates of cardiovascular disease.....	48
Table 3. Correlates of cardiovascular disease, full multivariable regression models	49
Table 4. Correlates of cardiovascular disease, full regression models, stratified by epilepsy status	50

Liste des figures

Figure 1. Hypothesized causal associations between epilepsy, cardiovascular disease and its risk factors 51

Figure 2. Hypothèse d'associations causales entre l'épilepsie, les maladies cardiovasculaires et leurs facteurs de risque 55

Liste des sigles et abréviations

AB40	Amyloïde bêta 40
AED	Antiepileptic drug
AF	Attributable factor
AVC	Accident vasculaire cérébral
CI	Confidence interval
CLSA	Canadian longitudinal study of aging
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRCHUM	Centre de recherche du centre hospitalier de l'Université de Montréal
CVD	Cardiovascular disease
ELCV	Étude longitudinale canadienne sur le vieillissement
HDL	Lipoprotéine de haute densité
IC	Intervalle de confiance
MCV	Maladie cardiovasculaire
MPOC	Maladie pulmonaire obstructive chronique
OMS	Organisation mondiale de la santé
POR	Prevalence odds ratio
PR	Prevalence ratio
SSE	Statut socioéconomique

Dédicace

À qui je dois la femme que je suis devenue,
c'est à vous, chers parents, que je dédie ce mémoire.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à sincèrement remercier mon directeur de recherche, le Dr Mark Keezer pour ses conseils, son soutien, mais surtout sa patience et son amour pour son travail, sans qui ce mémoire ne se serait jamais réalisé.

Je remercie également un collaborateur important, Dr Colin Josephson, pour le temps qu'il a consacré à m'apporter des conseils indispensables durant l'écriture de notre article.

Un profond merci à mes collègues au Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM) de m'avoir offert leur aide à des moments de confusion et d'incertitude. Je tiens à remercier le Réseau canadien des soins aux personnes fragilisées pour leur soutien financier tout au long de ma maîtrise.

Je remercie mes amis de toujours avoir été là pour moi. Leur soutien inconditionnel et leurs encouragements ont été d'une grande aide.

Enfin, je tiens à remercier l'appui de mes très chers parents qui ont été mon plus grand support durant toutes ces années d'études.

Chapitre 1 – Introduction

Dans le monde entier, la population vieillit plus rapidement que jamais. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le nombre de personnes de plus de 60 ans pourra atteindre deux milliards en 2050 (1). Statistique Canada rapporte qu'en 2019, le pourcentage d'adultes âgés s'élevait à 17,5 % au Canada (2). Bien que l'espérance de vie s'allonge d'année en année grâce aux progrès de la médecine, il n'en reste pas moins que les adultes âgés sont confrontés à de nombreuses maladies, plus particulièrement à des maladies cardiovasculaires (MCV) (3). Les incidences des MCV chez les hommes et les femmes aux États-Unis de plusieurs groupes d'âge ont été rapportées par l'Association américaine du Cœur en 2009 (4). Environ 40 % des 40 à 59 ans et 75 % des 60 à 79 ans étaient atteints de MCV. Le taux d'incidence de MCV du groupe âgé de 80 ans et plus s'élevait à 79 % pour les hommes et 86 % pour les femmes (4). Ces maladies touchent un bon nombre de personnes à caractéristiques sociodémographiques, comportements et conditions de santé différentes, mais celles-ci touchent beaucoup plus les adultes âgés atteints d'une maladie neurologique faisant partie des plus communes dans le monde : l'épilepsie (5).

L'épilepsie est une maladie définie par une tendance au cerveau de présenter une activité hypersynchrone ou hyperactive conduisant à la survenue de crises épileptiques (6). L'OMS reconnaît l'épilepsie comme étant un problème de santé publique majeur et estime que plus de 50 millions de personnes dans le monde en souffrent, avec une prévalence variant de 2,7 à 12,4 ‰ dans les pays développés (7, 8). L'incidence et la prévalence de l'épilepsie sont les plus élevées chez les adultes âgés comparativement aux autres groupes d'âge (9, 10). Avec le vieillissement continu de la population, le nombre d'adultes âgés atteints d'épilepsie devrait continuer d'augmenter (9).

Tout comme la population générale, les MCV sont la cause principale de décès chez les personnes atteintes d'épilepsie (11, 12). Cependant, un plus grand risque de MCV a été rapporté dans la population atteinte d'épilepsie quand celle-ci est comparée avec la population générale (13, 14). Ce phénomène de vasculopathie chez les personnes atteintes d'épilepsie peut être partiellement

expliqué par l'accident vasculaire cérébral (AVC), un des principaux types de MCV qui compte pour environ 30 à 50 % des déclenchements de crise d'épilepsie chez la population âgée (15, 16). La population atteinte d'épilepsie étant loin d'être homogène, ce ne sont pas toutes les personnes atteintes d'épilepsie qui ont subi un AVC avant un diagnostic d'épilepsie. Les résultats d'imagerie par résonance magnétique conduisent 50 ans après le début d'une étude prospective finlandaise font ressortir des faits intéressants sur le risque de vasculopathie qu'aurait la population atteinte d'épilepsie (17). Les participants atteints d'épilepsie depuis leur enfance et non déclenchée par une anomalie neurologique présentaient plus de lésions ischémiques que la population générale (17).

Des hypothèses expliquant pourquoi il y aurait une plus grande prévalence de MCV chez les adultes âgés atteints d'épilepsie comparée à la population d'adultes âgés non atteints d'épilepsie ont été explorées dans certaines études, mais plusieurs révèlent des conclusions contradictoires. Certaines études ont suggéré que les médicaments antiépileptiques (AED) auraient un rôle à jouer sur le risque de MCV. Le phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine et le primidone augmentent le niveau de cholestérol, un facteur de risque fortement associé aux MCV (18). D'autres rapportent que certains AED ont, au contraire, des effets bénéfiques sur les MCV (19). Comparée aux patients décédés non atteints d'épilepsie, la mortalité attribuable à la cardiopathie ischémique chez les personnes décédées autrefois atteintes d'épilepsie s'avérait réduite de 29 % pour tout individu qui consommait certains AED comme le phénytoïne, la carbamazépine et les barbituriques (19).

Une autre hypothèse envisageable pour expliquer le phénomène de vasculopathie chez la population atteinte d'épilepsie serait le rôle qu'auraient certains déterminants de santé associés aux MCV comme les caractéristiques sociodémographiques et comportements de vie sur un individu atteint d'épilepsie. L'inactivité physique et la consommation fréquente d'alcool et de tabac se sont révélées plus fréquentes chez les personnes atteintes d'épilepsie par rapport à la population générale (20-22).

Une autre et dernière hypothèse proposée serait que la population atteinte d'épilepsie serait plus nombreuse à être atteinte de certaines maladies chroniques associées aux MCV comparée à la

population générale, dû à des caractéristiques sociodémographiques et comportements associés aux MCV plus prévalents chez cette population. Le diabète et l'hypertension, deux maladies chroniques fortement associées aux MCV, sont plus fréquents dans la population atteinte d'épilepsie que dans la population générale (23, 24). D'autres ont montré que le risque de développer une maladie chronique connue pour être associée aux MCV, comme la maladie d'Alzheimer et les maladies rénales, était aussi plus élevé dans la population atteinte d'épilepsie comparée à la population générale (25, 26). Bien que comprendre pourquoi ce vaste type de maladies est plus présent chez la population atteinte d'épilepsie reste une question en soi importante, nous suspectons que ces maladies chroniques, fortement reliées aux MCV, jouent le rôle de médiatrices; celles-ci influenceraient indirectement l'association entre l'épilepsie et les MCV.

Les résultats des études examinant les facteurs sous-jacents pouvant potentiellement expliquer la forte association entre l'épilepsie et les MCV dans la population âgée restent non conclusifs. Pour ces raisons, nous avons décidé d'étudier des facteurs de risque de MCV, incluant des habitudes de vie, des déterminants sociaux de la santé ainsi que des maladies chroniques associées aux MCV, la plupart rapportés dans le rapport d'épidémiologie et prévention des MCV chez les adultes âgés de l'OMS (27). Le risque d'une MCV non liée à l'épilepsie étant déjà important dans la population générale, les adultes âgés atteints d'épilepsie constitueraient une population particulièrement vulnérable pour laquelle les intervenants en santé devraient prêter une attention particulière. Afin de combler les lacunes dans la littérature scientifique portant sur les causes potentielles du plus haut risque de MCV dans la population âgée atteinte d'épilepsie comparée à la population générale, cette étude a la question de recherche suivante : quelles sont les raisons expliquant pourquoi il y a une plus grande prévalence de MCV chez les adultes âgés atteints d'épilepsie comparée à la population d'adultes âgés non atteints d'épilepsie ? Pour atteindre cet objectif, deux étapes ont été définies. Il s'agira de :

1. Comparer la répartition des facteurs sociaux, du mode de vie et des comportements, ainsi que des facteurs de risque de maladies chroniques entre les personnes atteintes d'épilepsie et la population générale.

2. Mesurer l'association transversale entre l'épilepsie et les MCV chez la population d'adultes âgés, avec et sans ajustement pour des antécédents d'AVC, et tester l'existence d'interaction;

D'un point de vue de santé publique, nous visons à développer une étude qui pourra servir de base pour le développement de programmes de prévention de l'apparition de comorbidité cardiovasculaire chez la population âgée atteinte d'épilepsie.

Chapitre 2 – Recension des écrits

2.1 Les maladies cardiovasculaires : définition et prévalence

Bien que le nom de la pathologie comporte le mot « cardio », les MCV n'englobent pas simplement les maladies qui touchent le cœur, mais recouvrent un ensemble de maladies touchant les vaisseaux sanguins comme les cardiopathies coronariennes, les maladies cérébrovasculaires, les artériopathies périphériques, les cardiopathies rhumatismales, les malformations cardiaques congénitales et les thromboses veineuses profondes (28). Selon le rapport du système canadien de surveillance des maladies chroniques, le nombre de personnes à avoir été diagnostiquées avec une cardiopathie ischémique s'élevait à 2,4 millions, soit 1 personne sur 12 âgée de 20 ans et plus en 2013 (29). En 2015, l'OMS rapporte que les MCV comptent pour 31 % de la mortalité mondiale, soit les plus importantes causes de décès dans le monde (30).

2.2 L'épilepsie : définition, incidence, prévalence et facteurs de risque

Une définition opérationnelle de la condition a été proposée par la Ligue internationale contre l'épilepsie en 2014 décrivant une personne comme étant atteinte d'épilepsie si elle avait une des conditions suivantes : 1) au moins deux crises épileptiques non provoquées (ou réflexes) survenues à plus de 24 h d'intervalle; 2) une crise non provoquée (ou réflexe) et une probabilité de nouvelles crises similaire au risque général de la récurrence d'au moins 60 % après deux crises non provoquées survenues au cours des 10 prochaines années; 3) un diagnostic d'un syndrome d'épilepsie (31).

Selon l'OMS, environ 50 millions de personnes dans le monde sont touchées par l'épilepsie (32). Bien que ces types d'études tendent à avoir des populations hétérogènes, une méta-analyse comportant un total de 222 études internationales sur la prévalence et l'incidence de l'épilepsie révèle que la prévalence de l'épilepsie active et à vie est de 6,38 ‰ et de 7,60 ‰ respectivement (33). Les prévalences de l'épilepsie rapportées en Islande, au Nigeria, en Chine et aux États-Unis

varient aussi dans ces mêmes chiffres, allant de 5 à 10 % (34-37). Au Canada, on rapporte que 139 200 Canadiens étaient atteints d'épilepsie en se basant sur l'enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes de 2010 et 2011, sur l'enquête sur les personnes ayant des problèmes neurologiques au Canada de 2011 et sur l'enquête sur les problèmes neurologiques dans les établissements au Canada de 2011 et 2012 (38). Parmi tant d'autres, quelques facteurs de risque importants de cette maladie neurologique comprennent les AVC, les tumeurs et traumatismes du cerveau, les infections du système central nerveux et l'Alzheimer (39-44).

Comparées aux autres tranches d'âge, plusieurs études démontrent que la prévalence et l'incidence de l'épilepsie sont plus élevées chez les adultes plus âgés (9, 45, 46). Comparativement à une prévalence mondiale de 9 (par 1000) et une incidence mondiale de 69 (par 1000) d'épilepsie dans la population générale, la prévalence et l'incidence d'épilepsie chez les personnes âgées de 60 à 70 ans s'élève à 12 et 147 respectivement (46). Ces nombres sont encore plus élevés chez les personnes âgées de 80 et plus, s'élevant à 13 pour la prévalence et 159 pour l'incidence (46).

2.3 L'association entre les maladies cardiovasculaires et l'état épileptique

La population atteinte d'épilepsie souffre souvent d'une ou de plusieurs autres comorbidités, ou la cooccurrence de multiples conditions et maladies (13, 14). Tout comme la population générale, les MCV font partie des causes principales de décès chez les personnes atteintes d'épilepsie (47-49). Cependant, ces personnes atteintes d'épilepsie ont un plus haut risque d'être atteintes d'une MCV par rapport à la population générale (13, 14). Une des conclusions tirées d'une étude longitudinale conduite à Taiwan révèle que les patients de la cohorte atteints d'épilepsie présentaient un risque d'AVC jusqu'à trois fois plus élevé par rapport aux patients sans histoire d'épilepsie, même après avoir apparié avec l'âge, le sexe ainsi que toute comorbidité, excepté la fibrillation atriale (50).

La forte association entre la MCV et l'épilepsie a été démontrée dans d'autres études, dont l'une à base communautaire sur les arrêts cardiaques soudains, dans laquelle les personnes atteintes d'épilepsie étaient surreprésentées (11). Les autopsies ont révélé qu'être atteint d'épilepsie était associé à un risque trois fois plus élevé d'arrêt cardiaque soudain (11). Une autre étude

prospective a tiré des conclusions semblables. Celle-ci comparait le taux d'apparition de MCV chez des patients âgés atteints d'épilepsie non causée par une tumeur cérébrale et chez un groupe contrôle du même âge et sexe en examinant les résultats de leur tomographie (51). Les patients atteints d'épilepsie ont été significativement plus nombreux à avoir des excès de lésions ischémiques par rapport au groupe contrôle (51).

D'autres études antérieures ont démontré que d'importants déterminants cardiovasculaires comme le taux de cholestérol total, le statut d'hypertrophie ventriculaire gauche, le statut d'infarctus du myocarde et la maladie artérielle périphérique étaient plus fortement associés chez des patients âgés de 55 ans et plus atteints d'épilepsie par rapport aux personnes non atteintes d'épilepsie, même après avoir exclu les patients ayant eu un AVC (52).

2.4 Les facteurs de risque de la maladie cardiovasculaire

2.4.1 L'utilisation de médicaments antiépileptiques

L'utilisation d'AED est le principal traitement pour la plupart des patients atteints d'épilepsie (53). Bien qu'il n'existe aucune donnée exacte du nombre de personnes utilisant au moins un AED dans le monde, son utilisation par des personnes atteintes d'épilepsie n'a fait qu'augmenter durant la dernière décennie (54, 55). Les études sur l'association entre l'utilisation des AED et des MCV ne tirent pas toutes vers la même conclusion. Plusieurs suggèrent que certains AED augmenteraient le risque de MCV, tandis que certaines concluent que ces médicaments, au contraire, diminueraient le risque de MCV ou n'auraient aucun effet.

Une étude de cohorte rétrospective populationnelle conduite à Taiwan avait comme échantillon 15 248 individus sans épilepsie (groupe contrôle) et 3 812 patients atteints d'épilepsie (50). L'augmentation de la dose quotidienne d'AED était associée à une augmentation du risque d'être atteint d'une des MCV en question dans cette étude, soit l'AVC ischémique et l'AVC hémorragique (50). De plus, comparé au groupe contrôle, un risque de 1,30 fois plus élevé de développer un AVC a été rapporté pour le groupe atteint d'épilepsie qui consommait cinq AED ou moins en moyenne par jour (50). Le groupe atteint d'épilepsie qui consommait une dose moyenne par jour

égale à 70 AED ou plus présentait un risque 5,84 fois plus élevé de développer un AVC (50). D'autres études ont plutôt étudié le rôle physiologique qu'avaient les AED sur les risques de MCV. Il a été démontré que certains AED comme le phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine et le primidone augmentent le niveau de cholestérol, augmentant le risque de formation de plaques constituées de lipides se fixant sur la paroi interne des artères et qui par conséquent, augmenteraient le risque de MCV (18).

D'autres études épidémiologiques démontrent une association inverse entre l'utilisation d'AED et la survenue de MCV chez les personnes atteintes d'épilepsie. Bien que celle-ci n'ait pas pris en considération certains facteurs confondants mis à part l'âge, le sexe et la date de décès, une étude cas-témoins finlandaise a mis en évidence une prévalence plus faible de cardiopathie ischémique chez les patients atteints par rapport aux patients non atteints d'épilepsie (19). Toujours comparé aux patients non atteints d'épilepsie, le risque d'une maladie cardiaque ischémique était réduit de 29 % chez les patients atteints d'épilepsie qui consommaient du phénytoïne, de la carbamazépine et des barbituriques (19). Après avoir examiné les risques coronariens de 40 hommes atteints d'épilepsie âgés de 30 à 50 ans et de 40 autres hommes non atteints d'épilepsie (groupe contrôle), une étude transversale d'un groupe de chercheurs norvégiens rapporte des résultats semblables (56). Quoique non significative, les chercheurs ont stipulé que les AED auraient un effet minimalement protecteur sur les 19 hommes utilisant des AED connus pour générer des enzymes (56). Ces hommes démontraient des facteurs associés à une baisse du risque de MCV; un taux de lipoprotéine de haute densité (HDL) plus élevé que le groupe contrôle (1,41 mmol/L vs 1,33 mmol/L), un rapport cholestérol total/HDL-cholestérol plus faible (3,96 mmol/L vs 4,64 mmol/L) et des triglycérides plus faibles (0,96 mmol/L vs 1,34 mmol/L) (56). Il existe donc une inconsistance du rôle des AED sur l'association entre les MCV et l'état épileptique de l'individu dans la littérature.

2.4.2 Les maladies chroniques associées aux maladies cardiovasculaires et leur présence au sein de la population atteinte d'épilepsie

Selon une revue de la littérature médicale conduite en 2004, une maladie chronique peut être définie comme suit :

1. La maladie doit durer au moins six mois;
2. La maladie est récurrente et le statut de l'individu se détériore;
3. La maladie a un mauvais pronostic;
4. La maladie a des conséquences négatives sur la qualité de vie de l'individu (57).

Notre étude se concentre sur six maladies chroniques démontrées comme non seulement fortement associées aux MCV, mais que nous suspectons aussi paraître en plus grand nombre dans la population atteinte d'épilepsie : le diabète, l'hypertension, le cancer, l'Alzheimer, l'insuffisance rénale chronique et la maladie pulmonaire obstructive chronique.

2.4.2.1 L'hypertension et le diabète

Le risque de MCV est plus élevé chez les individus diabétiques et atteints d'hypertension, deux maladies chroniques très rarement étudiées séparément, qui ont été abordées dans un grand nombre d'études. Neuf cents médecins vivant aux États-Unis ont rempli un sondage portant sur leur gestion des risques de MCV pour les patients diabétiques (58). Le pourcentage de médecins affirmant que leurs patients diabétiques sont « très » ou « extrêmement » susceptibles d'avoir un événement cardiovasculaire s'élevait à 91 % (58). Pour ce qui est de l'hypertension, une étude réalisée à l'échelle mondiale révèle qu'environ 54 % des AVC et 47 % des maladies coronariennes mondiales sont attribuables à l'hypertension (59).

Qu'en est-il de la population atteinte d'épilepsie ? Une étude de cohorte conduite en Angleterre rapporte que par rapport à la population générale, les jeunes adultes atteints d'épilepsie généralisée idiopathique sont quatre fois plus à risque d'être atteints de diabète de type 1 (23). Une étude rétrospective ayant comme population d'étude des admis dans des centres médicaux au Royaume-Uni a eu des conclusions semblables (60). L'hypertension a aussi été démontrée comme étant associée à l'épilepsie (24). Dans une étude expérimentale où le changement de la

pression artérielle de 37 patients durant 35 crises focales a été enregistré, une augmentation de 20 à 30 % de la pression artérielle a été observée pour ces patients atteints d'épilepsie (24). Ces trouvailles nous donnent une raison de croire que ces deux maladies chroniques associées aux MCV et fortement présentes dans la population atteinte d'épilepsie pourraient potentiellement jouer un rôle dans le phénomène de vasculopathie chez cette population.

2.4.2.2 L'insuffisance rénale chronique et la maladie pulmonaire obstructive chronique

L'association entre l'insuffisance rénale chronique et les MCV a été largement documentée dans la littérature (61-64). Après avoir ajusté pour plusieurs facteurs de risque associés aux MCV, une méta-analyse d'une dizaine de cohortes démontre que des problèmes de la fonction rénale, comme une plus basse filtration glomérulaire et des concentrations plus élevées d'albumine dans l'urine que la norme, augmentent le risque de MCV (64).

Des conclusions semblables ont été rapportées quand il était question d'autres maladies chroniques comme la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) (65-71). La MPOC regroupe plusieurs maladies comme l'emphysème et la bronchite chronique (72). Une étude de cohorte appariée rétrospective menée aux États-Unis conclut que la MPOC est un prédicteur important du taux d'hospitalisation et de décès à cause d'une MCV (73). Le risque relatif d'hospitalisation des patients atteints de MPOC était de 1,33 pour un AVC et s'élevait à 3,75 pour une insuffisance cardiaque congestive comparativement à la population non atteinte de MPOC après ajustement du sexe, de MCV préexistantes, d'hypertension, d'hyperlipidémie et de diabète (73). Comme pour les associations existantes entre l'insuffisance rénale chronique et les MCV, l'association observée entre la MPOC et les MCV pourrait, en partie, être expliquée par des facteurs de risque partagés (71, 74). Des changements physiopathologiques et inflammatoires dus à une MPOC pourraient toutefois indépendamment augmenter le risque de MCV (75, 76).

Quoique la présence d'insuffisance rénale et la MPOC dans la population atteinte d'épilepsie ont été moins étudiées que l'hypertension et le diabète, celles-ci ont aussi été démontrées comme plus présentes dans cette population par rapport à la population générale. Dans une étude de cohorte rétrospective menée aux États-Unis, la prévalence d'une phase terminale de la maladie

rénale était de neuf fois plus élevée pour les patients avec un diagnostic d'épilepsie comparativement à la population générale américaine (26). Des conclusions semblables ont été tirées dans une étude examinant la présence de problèmes respiratoires dans la population atteinte d'épilepsie (77). Des sondages provenant du système de surveillance des facteurs de risque comportementaux de 2006 en Ohio révèlent que le nombre de MPOC rapporté était plus élevé chez la population ayant une histoire d'épilepsie comparée à la population générale (77).

2.4.2.3 Les cancers

De nombreuses études épidémiologiques démontrent une association positive entre le cancer et les MCV (78-80). Selon un rapport sur la charge mondiale du cancer dans le monde, les 10 types de cancers à plus haute incidence dans le monde en 2018 sont les cancers du poumon (11,6 %), du sein (11,6 %), colorectal (10,2 %), de la prostate (7,1 %), de l'intestin (5,7 %), du foie (4,7 %), de l'œsophage (3,2 %), du col de l'utérus (3,2 %), de la thyroïde (3,1 %) et de la vessie (3,0 %) (81). Une récente étude menée aux États-Unis examinant le risque de mortalité d'une MCV a démontré que des survivants de 28 différents types de cancers aurait, comparativement à la population américaine générale chez les 55 ans et moins, un risque d'une MCV 10 fois plus élevé (82).

Une des premières études examinant les causes de mortalité chez la population atteinte d'épilepsie révèle un excès de décès causés par des cancers (83). L'utilisation d'AED dans la population atteinte d'épilepsie a été examinée comme cause possible du plus haut risque de cancers chez cette population dans plusieurs études au cours des quarante dernières années (83-89). Le rôle d'AED potentiellement cancérigènes chez l'homme étant non conclusif, des études animales démontrent également des conclusions ambiguës par rapport au rôle que pourrait jouer le statut épileptique sur le risque d'être atteint d'un cancer (90, 91).

2.4.2.4 L'Alzheimer

Bien que l'association entre les MCV et la maladie d'Alzheimer est bien documentée, la plupart de ces études démontrent les MCV comme étant des facteurs de risque de l'Alzheimer (92-94). Cependant, une récente hypothèse présente l'amyloïde bêta de la maladie d'Alzheimer comme associée dans la survenue de MCV (95-97). Une étude basée sur plusieurs centres de MCV en

Europe a récolté le taux d'amyloïde bêta (AB40) sanguin de plusieurs cohortes dont une en santé sans MCV (97). Une étude de suivi d'une durée de cinq ans de la cohorte en santé a révélé que le niveau d'AB40 était positivement associé au risque de MCV en examinant la rigidité artérielle (97). Les recherches sur le rôle indépendant qu'aurait la maladie d'Alzheimer sur la survenue de MCV n'étant à ce jour non conclusives, cette maladie neurodégénérative partage néanmoins plusieurs facteurs de risque modifiables avec la MCV (98-100).

Encore une fois, cette maladie chronique associée au MCV a aussi été remarquée comme fortement présente dans la population atteinte d'épilepsie. Une étude de suivi (1980-1989) basée sur trois registres néerlandais de morbidité a voulu quantifier le risque de développer une démence chez les patients atteints d'épilepsie parmi d'autres maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson et des patients souffrant de traumatisme crânien. Le risque relatif de développer une démence chez les personnes âgées de 50 à 75 ans souffrant d'épilepsie sur une période de huit ans s'élevait à 1,5 comparé à la population générale (101). Une deuxième analyse englobant quatre études cas-témoins a révélé un risque relatif de la maladie d'Alzheimer de 1,6 chez les patients atteints d'épilepsie par rapport aux témoins (25).

2.4.3 Les habitudes de vie associées aux maladies cardiovasculaires et leur présence dans la population atteinte d'épilepsie

L'institut national de santé publique du Québec décrit les habitudes de vie d'un individu comme faisant également partie des principaux déterminants de la santé (102). Ces habitudes de vie peuvent être étudiées en regardant certains comportements qui ont un impact direct sur la santé, comme la consommation de substances psychoactives (alcool, tabac, etc.) ou la fréquence d'activité physique par exemple (102).

La consommation de tabac et d'alcool a plusieurs fois été démontrée comme étant fortement associée à la survenue de MCV (103-108). En 2000, plus de 1 décès sur 10 dans le monde avait comme cause une MCV due à la cigarette et on estimait que 780 381 des décès dans le monde survenus en 2012 dus à une MCV étaient attribuables à la consommation d'alcool, bien que ce chiffre soit en baisse (107, 108). À consommation modérée par contre, l'alcool a été rapporté

comme un facteur protecteur de la MCV (109-111). Nombreuses sont également les études démontrant une association entre l'activité physique et la MCV (112-114). Selon une étude cas-témoins conduite dans 52 pays sur les facteurs de risque d'infarctus du myocarde, l'inactivité physique expliquait 12 % de ce type de MCV (114).

La population atteinte d'épilepsie ayant un plus haut risque de MCV que la population générale, nous pouvons nous demander si cela pourrait être dû au fait que cette population soit plus nombreuse à suivre des comportements associés aux MCV. Une association entre les habitudes de vie qu'une personne adopte, comme sa consommation de tabac, d'alcool et sa fréquence d'activité physique, a été démontrée comme associée avec l'état épileptique de celle-ci (20, 115, 116). En utilisant des données du système de surveillance des facteurs de risque comportemental autorapporté, des groupes de chercheurs aux États-Unis ont conclu que le nombre de personnes atteintes d'épilepsie respectant les recommandations en matière d'activité physique était significativement plus bas que la population non atteinte et que les personnes atteintes d'épilepsie seraient significativement plus susceptibles de fumer que la population générale (20). Une hypothèse présentée pour expliquer cette dernière est que cette substance est souvent associée au soulagement du stress et de la dépression associés à l'épilepsie (117). La consommation de la deuxième substance psychoactive d'intérêt dans notre étude, l'alcool, a à maintes reprises été démontrée comme moins fréquente dans la population atteinte d'épilepsie, quoi que bien souvent, la différence entre les deux groupes était non significative (20, 22, 115, 118, 119). La littérature sur l'influence qu'aurait l'épilepsie sur la consommation d'alcool et de cigarette reste toutefois pauvrement étudiée, car à notre connaissance, peu d'études regardent ces habitudes de vie après le diagnostic de l'épilepsie.

2.4.4 Les caractéristiques sociodémographiques associées aux maladies cardiovasculaires et leur présence dans la population atteinte d'épilepsie

L'état de santé d'une population peut être fortement associé à certaines caractéristiques sociodémographiques telles que le sexe, l'âge, le statut socioéconomique (SSE) (c.-à-d. le revenu, le niveau de scolarité ou le genre de travail) et l'état matrimonial par exemple (102). Une récente

méta-analyse contenant 34 études sur le potentiel rôle qu'aurait l'état matrimonial d'une personne sur son risque de MCV a démontré que les participants mariés avaient un risque moins élevé de décéder d'une maladie coronarienne ou d'un AVC comparativement aux participants jamais mariés, divorcés ou veufs (120). Concernant le revenu et son association avec les MCV, une étude longitudinale canadienne a révélé qu'entre 1994 et 2005, la prévalence de la maladie du cœur avait augmenté de 27 % dans le groupe gagnant moins de 15 000 \$ à deux personnes dans le foyer, moins de 20 000 \$ à trois ou quatre personnes dans le foyer et moins de 30 000 \$ à cinq et plus (121). Au cours de la même période, l'augmentation de la maladie du cœur chez les Canadiens gagnant aux moins 60 000 \$ à deux personnes dans le foyer ou au moins 80 000 \$ à trois ou quatre personnes dans le foyer s'élevait à près de la moitié du pourcentage observé chez le groupe ayant un faible revenu, soit de 12 % (121).

Le célibat et un faible SSE ont également été observés chez la population atteinte d'épilepsie. Les personnes ayant des antécédents d'épilepsie étaient moins nombreuses à se déclarer comme mariées et étaient plus nombreuses à se déclarer comme séparées, divorcées et veuves (77, 119). Une étude de cohorte prospective en Angleterre a comparé les différents scores de Carstairs, un indice de défavorisation basé sur quatre variables (le surpeuplement, la classe sociale, la possession d'une voiture et le chômage), de patients atteints et non atteints d'épilepsie (21). Les résultats démontrent qu'après avoir été ajustée selon l'âge et le sexe, l'incidence de l'épilepsie dans la population la plus défavorisée s'élevait à plus du double de celle de la population la moins défavorisée (21). De plus, des études révèlent un taux de chômage plus élevé chez les personnes atteintes d'épilepsie que dans la population générale, démontrant l'importante stigmatisation sociale perçue qui est toujours présente chez cette population (122-124).

Il reste à savoir si ces caractéristiques sociodémographiques associées aux MCV jouent un rôle sur le risque de MCV plus important chez la personne atteinte d'épilepsie comparée à la population générale et si agir sur certains de ces facteurs de risque pourrait diminuer les morts prématurées chez cette population.

2.5 Limites méthodologiques des études

Une des principales limites méthodologiques dans la recherche sur l'association entre de nombreuses variables partageant plusieurs mêmes facteurs de risque est de déterminer avec précision les maladies, comportements ou caractéristiques sociodémographiques qui sont venus avant l'issue étudiée. La plupart des études présentées étant transversales, l'interprétation de leurs trouvailles sont donc limitées.

De plus, plusieurs des études présentées ci-haut ont récolté l'état d'épilepsie à l'aide de questionnaires autorapportés d'un simple oui ou non de la condition.

L'exclusion de personnes ayant souffert d'un AVC au cours de leur vie constitue également un défi méthodologique important dans certaines études abordées dans cette revue. La survenue d'un AVC est la cause la plus fréquente de début de crises chez la population âgée (125, 126). Omettre tous ces patients prive les analyses de participants qui auraient aussi une plus haute tendance à démontrer d'autres maladies chroniques, comportements et caractéristiques sociodémographiques souvent associés aux AVC.

Finalement, la taille d'échantillon était une limite récurrente dans plusieurs des études présentées dans cette revue. Il est par contre raisonnable d'avoir un petit échantillon quand la maladie neurologique étudiée, l'épilepsie, touche 1 % de la population.

2.6 Contribution du mémoire à l'avancée des connaissances

Ce mémoire utilisera la banque de données de l'étude longitudinale canadienne sur le vieillissement (ÉLCV), une étude comprenant 51 338 hommes et femmes âgés de 45 à 85 ans au départ et vivant au Canada au moment du recrutement. La grande taille de l'échantillon et l'étendue des informations pertinentes de santé saisies par l'ÉLCV (c.-à-d. démographiques, sociales, physiques, cliniques, psychologiques, économiques, physiologiques) permettront de modéliser des analyses approfondies et de présenter un reflet juste de la population canadienne d'adultes âgés de 45 à 85 ans atteints d'épilepsie. Notre étude identifiera les personnes atteintes

d'épilepsie à l'aide d'un algorithme de diagnostic développé et validé et ajustera le statut d'AVC (127).

Bien qu'il existe plusieurs études démontrant les facteurs de risque des MCV et d'autres se concentrant sur les facteurs de risque d'épilepsie, aucune étude antérieure n'avait pour but d'évaluer de manière exhaustive le spectre des facteurs sociaux, du mode de vie et des comportements, ainsi que des maladies chroniques qui sont des facteurs de risque de MCV chez les personnes atteintes d'épilepsie.

Chapitre 3 – Unintended consequences: Understanding cardiovascular disease in older adults with epilepsy

TITLE: Unintended consequences: Understanding cardiovascular disease in older adults with epilepsy

AUTHORS

Nafisa Husein BSc^{1,3}, Colin B Josephson MD MSc FRCPC⁴, Mark R Keezer MDCM PhD^{1,2,3}

¹. Research Centre of the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Canada

². Department of Neurosciences, Université de Montréal, Canada

³. Department of Social and Preventative Medicine, School of Public Health of the Université de Montréal, Canada.

⁴. Department of Clinical Neurosciences and Hotchkiss Brain Institute, University of Calgary, Canada

SUPPLEMENTAL DATA: table e-1, table e-2, table e-3, questionnaire e-1, algorithm e-1.

SEARCH TERMS: comorbidity, seizure, heart disease, social determinants of health

SUBMISSION TYPE: Article

Word count of abstract: 400

Word count of paper: 3856

Title character count: 91

Number of references: 50

Number of tables: 4

Number of figures: 1

STUDY FUNDING: Canadian Frailty Network (with matching funds from the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal foundation and EISAI Canada).

AUTHORS' CONTRIBUTIONS:

NH: conception and design; data analysis; draft of the manuscript

CBJ: reviewing the manuscript

MRK: conception and design; data analysis; reviewing the manuscript

CONFLICT OF INTEREST STATEMENTS:

MRK reports unrestricted educational grants from UCB and EISAI, and research grants for investigator initiated studies from UCB and EISAI. NH and CBJ do not report any conflicts of interest.

ACKNOWLEDGMENTS: None.

3.1 Introduction

The global burden of cardiovascular disease (CVD) is increasing with time, especially as populations age. The leading cause of death worldwide, CVD accounts for 17.3 million deaths per year (128). This number could reach 23.6 million by 2030 (128). Some studies suggest that people with epilepsy, a brain disease characterized by a lasting predisposition for unprovoked epileptic seizures, (31) are at greater risk of having CVD (12). Prior studies have shown that CVD is among the most common causes of premature mortality in people with epilepsy (49).

Stroke is the most common cause of epilepsy in older adults, accounting for 30% of new cases in this population (16). There is evidence, however, that epilepsy is also an important risk factor for the later development of stroke. A prospective longitudinal study of Finnish children with epilepsy found after 50 years of follow-up that they were 2.5 times more likely to have evidence of cerebrovascular disease on brain MRI, as compared to individuals without epilepsy (129).

The strength of the association between epilepsy and CVD, and its mechanism, remain unclear. Some studies have shown that antiepileptic drugs (AEDs) increase the risk of CVD and its risk factors such as homocysteine, although these results are conflicting (19, 50, 56). Cardiovascular-related chronic diseases such as diabetes and hypertension are more prevalent in people with epilepsy than in the general population (23, 24). Certain social factors, as well as lifestyle and behaviors associated with CVD, such as low income, physical inactivity, frequent alcohol and tobacco consumption, have been shown to be more prevalent among people with epilepsy as compared to the general population (20-22, 130, 131). The inter-relationships, on the other hand, between these social factors and chronic disease in people with epilepsy is unknown.

There are no prior studies that comprehensively assess the spectrum of social factors, lifestyle and behaviors, as well as chronic diseases that are CVD risk factors in people with epilepsy. Our goals with the present study were to: 1) compare the distribution of social factors, lifestyle and behaviors, and chronic disease CVD risk factors, between people with epilepsy and the general population, and 2) measure the association between epilepsy and CVD in an older adult

population, as compared to the general population without epilepsy, with and without adjustments for a history of stroke as well as looking for evidence of interactions between epilepsy and CVD risk-factors. Our primary hypothesis is that epilepsy is an important engine for the development of CVD in older adults, independent of the association between stroke and epilepsy, and that this association is due to a greater prevalence and severity of CVD-predisposing factors. We illustrate this hypothesis using a causal diagram (Figure 1).

3.2 Methods

3.2.1 Participants

This is a cross-sectional analysis of data collected by the Canadian Longitudinal Study on Aging (CLSA) during the first follow-up (collected between 2015 and 2018). We used the first follow-up data rather than the baseline (collected between 2011 and 2015) given that this was the first set of data to include a validated algorithm to identify people with epilepsy (127). The CLSA is a longitudinal study that includes 51,338 men and women aged 45 to 85 years at baseline and living in Canada at the time of recruitment. People with significant cognitive impairment, full-time members of the Canadian Armed Forces, people who resided in long-term care facilities, or on a reserve belonging to First Nations, and people who could communicate in neither English or French were excluded during baseline recruitment (132). Participants were recruited using the Canadian Community Health Survey 4.2, provincial health care registration databases, and random digit telephone dialing (132). To facilitate data collection, participants belonged to one of the two study cohorts: the Tracking cohort and the Comprehensive cohort. 21,241 participants completed their self-report questionnaires through computer-assisted telephone interviews (the “Tracking” cohort). Participants in the “Comprehensive cohort” ($n = 30,097$) underwent a home visit by a research assistant, followed by an evaluation at one of 11 data collection sites across Canada. Eligibility for the Comprehensive cohort was limited to individuals living within 25 kilometers of a data collection site (50 kilometers in less urban areas such as St. John’s, Newfoundland and Sherbrooke, Quebec). Comprehensive participants unable to attend a data collection site during the first follow-up completed their assessments during the home visit or

with a supplementary telephone interview. All variables used in the current analyses were self-reported by the study participant.

3.2.2 Variables

3.2.2.1 Dependent variables

Our primary condition of interest was CVD. Cardiovascular disease includes diseases that affect cardiac muscle and valves, the aorta, as well as those affecting the blood vessels of the lower extremities. The CLSA measures three major aspects of CVD: heart disease, peripheral vascular disease, and myocardial infarction. Participants' CVD status was confirmed by asking them if a doctor has ever told them they had one of these conditions.

3.2.2.2 Independent variables

Age (years) was categorized into four groups: 45-55, 56-65, 66-75 and more than or equal to 76. The CVD-related conditions measured by the CLSA investigators and of interest to our study were divided into three categories: 1. Socio-demographic characteristics; 2. Lifestyle and behavior; 3. Chronic diseases.

3.2.2.3 Socio-demographic characteristics

The socio-demographic characteristics made available by the CLSA were marital status and the household income of participants. We dichotomized marital status into two groups; single (including those who reported being single, widowed, divorced, or separated) and in a couple (including those who reported being married or living with a common-law partner). Responses to the question "what is your best estimate of the total household income received by all household members, from all sources before taxes and other deductions, during the last 12 months?" were categorized as: less than \$50,000, between \$50,000 and \$150,000, and more than \$150,000.

3.2.2.4 Lifestyle and behavior

The lifestyle and behavior of each participant were described according to their consumption of tobacco and alcohol, as well as their level of physical activity per week. Tobacco consumption was

categorized into never smoking, occasionally, or daily in the last 30 days. Alcohol consumption in the past 12 months was categorized into three groups: low intake (two to three times a month or none), moderate intake (one to three times a week), or high intake (four to five times a week or more). Participants were asked to report the number of times they participated in moderate intensity exercise such as social dancing, hunting, skating, golf without a cart, softball or other similar activities during the last seven days: never, rarely (one to two days per week), sometimes (three to four days per week), and often (five to seven days per week). We classified a participant reporting any high level activity as someone with “often” moderate level physical activity.

3.2.2.5 Chronic diseases

We considered six chronic diseases strongly associated in the literature with CVD and measured by the CLSA: stroke, diabetes mellitus, hypertension, Alzheimer’s disease, any type of cancer, kidney disease, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The chronic diseases status of participants was confirmed by asking them if a doctor has ever told them they had one of these conditions. These conditions were dichotomized variables, indicating their presence or absence. We further categorized cancer into four types: hematological cancer (including leukemia and non-Hodgkin’s lymphoma), solid cancer (including breast, colorectal, bladder, kidney, lung, thyroid gland, prostate, ovary, pancreas, and other female genito-uterine cancers), melanomatous skin cancer, and non-melanomatous skin cancer. The presence or absence of stroke was assessed by asking participants whether a doctor had ever told them if they had ever experienced a stroke or a cerebrovascular accident.

3.2.2.6 Epilepsy

Individuals with a lifetime history of epilepsy were identified using a previously developed and validated questionnaire and diagnostic algorithm (127). We defined epilepsy as a self-reported physician-diagnosis of epilepsy or epilepsy-related symptoms (e.g. a convulsion, fit or spell, unexplained changes in mental state, unusual body movements), as well as a past history of medications prescribed by a physician to treat epilepsy. The algorithm’s sensitivity and specificity for a life time history of epilepsy are 97.1% and 98.1%, respectively (the reference standard used in the study was an independent evaluation by a neurologist expert in epilepsy) (127). The

complete questionnaire and algorithm are reported in the online supplement (Questionnaire e-1 and Algorithm e-1).

3.2.3 Statistical analyses

We used the Clopper and Person method to calculate 95% confidence intervals for binomial proportions.

We used ordinal and binomial logistic regression to calculate prevalence odd ratios (POR). All of the sociodemographic characteristic, lifestyle and behavior and chronic disease variables were defined as the dependent variables for these regression models. Age, sex and epilepsy status were defined as independent variables. In the chronic disease category, the reference value for each variables were defined as the absence of the disease. For the sociodemographic characteristics and lifestyle behavior category, the reference value for each variable were defined as the lowest level presented in the table (i.e. <50K, low intake, never and 0 days/7).

We used log binomial regression to model the cross-sectional associations between our dependent and independent variables. For cross-sectional data, log-binomial regression models estimate prevalence ratios (PR). The simple regression models included age and sex as adjustment variables. The full models were adjusted for all variables of interest, including a reported history of stroke. We confirmed all assumptions required for a valid binomial regression model with dichotomized independent variables: 1) independency between observations 2) absence of multicollinearity between independent variables (using Cramer's V statistics), and 3) a lack of strongly influential outliers (using histograms and boxplots) (133).

The proportion of the combined CVD in the population with epilepsy that is attributable to stroke, its attributable fraction (AF), was assessed. The AF for the population is the proportion of cases in the population that are attributable to the condition. We calculated AF using the relative change in prevalence related to a reported history of stroke (calculated as the prevalence of CVD for those with stroke divided by the prevalence among those without stroke) and the prevalence of stroke in the overall CLSA study sample (proportion exposed).

The existence or not of a joint effect between the epilepsy status of an individual and the other independent variables was tested by adding one interaction term at a time into the full regression model. We also stratified our multivariable regression models by epilepsy status to evaluate for modifications of the cross-sectional associations between our dependent and independent variables across levels of epilepsy status.

For all models, we used multiple imputation to replace missing data. A total of 10 datasets were imputed. As imputation method, we used the predictive mean matching method. The RStudio Version 1.1.463 program as well as the packages “summarytools” and “mice” were used in our analyses (134-136). Statistical significance was defined as a p-value < 0.05.

The CLSA is approved by 11 Research Ethics Boards across different provinces in Canada. Written informed consent was obtained from all participants. The Centre de Recherche du CHUM (CRCHUM) approved the analyses presented in this study.

3.3 Results

Our sample consists of 44,817 men and women interviewed during the first follow-up (after 6,521 participants were lost to follow-up between the baseline assessment and the first follow-up). Those individuals lost between the baseline and the first follow-up were generally older and suffered from a greater prevalence of self-report chronic disease (Table e-1). Of these 44,817 participants, 751 individuals reported a lifetime history of epilepsy. 5,483 participants had a heart disease, 3,030 had a peripheral vascular disease and 2,556 had a myocardial infarction.

Participants with and without epilepsy are described in Table 1. People with epilepsy were more likely to be single [35.12% (95% CI: 31.64, 38.71) vs 31.57 (95% CI: 31.11, 32.03)] and to have an income of less than \$50,000 [39.94% (95% CI: 36.22, 43.74) vs 28.47% (95% CI: 28.02, 28.92)], as compared to people without epilepsy. More people with epilepsy reported smoking on a daily basis [8.29% (95% CI: 6.41, 10.50) vs 5.70% (95% CI: 5.48, 5.90)] and engaging in no moderate physical activity during the week [65.73% (95% CI: 62.21, 69.13) vs 59.99% (95% CI: 59.50, 60.40)]. People with epilepsy more often reported low alcohol intake [58.40% (95% CI: 54.79, 61.95) vs

43.17% (95% CI: 42.70, 43.65)]. All chronic diseases except for hematological cancer were more prevalent in people with epilepsy, as compared to the general CLSA population. For most CVD risk factors, these differences remained statistically significant even after adjusting for age and sex using regression models (Table 1). The presence or non-presence of hypertension, hematological cancer, skin melanomatous cancer and non-melanomatous skin cancer were not statistically significantly different between the two groups when adjusting for age and sex.

The results of our simple regression models are shown in Table 2 and e-2. After adjusting for age and sex, epilepsy was significantly associated with a higher PR for heart disease [PR = 1.40 (95% CI: 1.14, 1.73)], peripheral heart disease [PR = 2.07 (95% CI: 1.66, 2.59)] and myocardial infarction [PR = 1.39 (95% CI: 1.05, 1.85)]. Adjusting for stroke decreased the magnitude of the PRs between epilepsy and heart disease as well as peripheral vascular disease, although both remained significantly greater than 1 [PR = 1.27 (95% CI: 1.02, 1.57) and PR= 1.88 (95% CI: 1.50, 2.36), respectively]. An increased trend remained when looking at the association between myocardial infarction and CVD, after adjusting for stroke, but was no longer statistically significant [PR = 1.19 (95% CI: 0.89, 1.60)].

A reported past history of stroke accounted for 36% (95% CI: 19.85, 48.76) of the increased prevalence of CVD among people with epilepsy. Among people without epilepsy, stroke accounted for a similar 32% (95% CI: 27.82, 36.25) of the increased prevalence of CVD.

Summaries of the full multivariable regression models are presented in Tables 3 and e-3. We identified, as expected, significant associations between CVD and the included variables including sociodemographic characteristics, lifestyle and behaviors, as well as chronic diseases, in the fully adjusted models amongst all CLSA participants. These included age, sex, marital status, income, physical activity, and smoking. CVDs were more likely to occur in people with diabetes, hypertension, Alzheimer's, kidney disease, and COPD. Participants with hematological cancer, solid tumor cancer, melanomatous and non-melanomatous skin cancer were more frequently associated with heart disease and peripheral vascular disease, as compared to individuals without one of these conditions. Interestingly, all participants with medium or high alcohol consumption were significantly less likely to have one of the three CVDs than people drinking only a small

amount or not at all, the PRs ranging from 0.80 (95% CI: 0.72, 0.90) to 0.92 (95% CI: 0.85, 1.00) and from 0.72 (95% CI: 0.64, 0.81) to 0.86 (95% CI: 0.79, 0.93), respectively.

After adjustment for the other CVD factors in the full regression models, peripheral vascular disease remained significantly more prevalent [PR = 1.65 (95% CI: 1.28, 2.12)] in people with epilepsy as compared to those without (Table 3). The statistically significant associations between epilepsy and myocardial infarction [PR = 1.10 (95% CI: 0.79, 1.51)] as well as heart disease [PR = 1.12 (95% CI: 0.88, 1.43)] seen with the simple regression models, however, were no longer statistically significant after adjustment for the other CVD factors.

We did not identify any significant interaction between epilepsy and any chronic disease, lifestyle and sociodemographic characteristics on CVD (Table e-3).

Our multivariable regressions models stratified by epilepsy status, are presented in Table 4. By stratifying by epileptic status, we highlighted any differences between our two target populations: the population with and without epilepsy. Among people with epilepsy, only age, hypertension, and COPD were associated with significant increases in the prevalence of one or more of the CVD. Although not significant, we observed a trend within one sociodemographic determinant, sex. Although there was important overlap in the 95% confidence intervals, there was a consistent trend for a small increase in prevalence of CVD associated with being a woman among people with epilepsy as compared to people without epilepsy.

3.4 Discussion

We examined data for 44,817 old adults living in Canada, 751 of whom with a reported history of epilepsy. This large cohort allowed us to comprehensively study multiple risk factors for CVD in the Canadian population with epilepsy as well as measure the association between epilepsy and CVD.

Prior studies have reported that chronic disease, lifestyle habits and sociodemographic characteristics associated with CVD are more present in the people with epilepsy (14, 20, 22, 115, 117-119, 137). A research group that gathered health behaviors of individuals with and without

epilepsy from nine states in the United-States concluded that there were fewer people with epilepsy following physical activity recommendations and they were more likely to smoke than the general population (118). The study's bivariate analysis also found that people with a history of epilepsy reported a significantly lower annual income, were less likely to be married or part of a couple and fewer indicated having at least one alcoholic drink in the past 30 days (118). The latter could be explained by the fact that alcohol is often not suggested to be consumed while using AEDs. The use of a validated algorithm to identify people with epilepsy resulted in concordant findings. To our knowledge, ours is the first national study to comprehensively examine a large number of chronic disease, lifestyle habits and sociodemographic characteristics among older adults with epilepsy and establish that their increased prevalence is independent of the association between epilepsy and stroke.

We found a strong association between epilepsy and CVD, one that is independent of age and sex. Our analyses demonstrate that the association between epilepsy and CVD extend beyond their shared association with stroke. The CVD burden attributable to stroke in people with epilepsy was similar to that in people without epilepsy (36% and 32%, respectively). The association between epilepsy and CVD remained statistically significant for heart disease and peripheral vascular disease even after adjusting for a reported history stroke. These findings are consistent with our hypothesized causal diagram (Figure 1). The absence of a significant association between epilepsy and heart disease as well as epilepsy and myocardial infarction in the final full regression models is compatible with our hypothesis that the association between epilepsy and CVD is mediated by CVD-related sociodemographic characteristics, lifestyle and behavior, as well as chronic disease (see Figure 1 for further discussion). The persistent significant prevalence between epilepsy and peripheral vascular disease after adjustment for the other CVD factors in the full regression model suggest a less powerful mediation between all of the CVD risk factor and epilepsy.

We did not find evidence of interactions in our full regression models. Stratifying our analyses by epilepsy status, on the other hand, showed that there was a consistent trend for the prevalence

of CVD associated with being a woman to be greater, although not significantly, in people with epilepsy, as compared to those without epilepsy.

When we restricted our regression models to people with epilepsy, age, hypertension, and COPD remained significantly associated with an increased prevalence of one or more CVDs. The loss of the associations between CVD and the other sociodemographic characteristics, lifestyle and behavior, as well as chronic disease, in the cohort restricted to people with epilepsy as compared to the general CLSA cohort, may be related to a loss of statistical power and insufficient sample size. This persistence of statistical associations may also reflect that age, hypertension, and COPD are the strongest predictors of CVD in people with epilepsy. These findings suggest that future studies should test whether close monitoring of hypertension and COPD (and in turn tobacco smoking) among people with epilepsy is particularly essential in order to decrease their risk of CVD.

The main advantages of our study are the large and population-based sample, standardized data collection, the CLSA data being relatively comprehensive, and the use of a validated algorithm to identify people with epilepsy. Furthermore, our models were multidimensional. We did not simply look at one type of CVD risk factor but rather studied three different types: sociodemographic characteristics, lifestyle and behavior, as well as chronic disease.

The findings from this study should be interpreted in light of the following limitations. First, there is a risk that at the time of recruitment CLSA participants were relatively healthy as compared to average individuals of the same age and sex in the general Canadian population. This was difficult to avoid given the initial requirement for 30,000 participants to attend a visit at one of the data collection sites for their baseline visit. Individuals who could not attend follow-up visits (data used for our analyses), however, were not required to physically attend a data collection site but were offered the opportunity to complete all data collection via telephone, to minimize the risk of selection bias. Second, all of our variables were self-reported by the study participant. Although common practice for large population-based research cohorts, self-reported diagnoses can lead to misclassification error and information bias (including recall bias). The questionnaire used to determine participants epilepsy status was, however, previously validated in CLSA participants

and shown to have a high sensitivity and specificity (127). Third, our analysis did not include the examination of specific AEDs because these data are unfortunately not currently available. Fourth, our analysis did not include methods to adjust for multiple testing (142). The analyses presented in this study, however, are exploratory and therefore corrections for multiple testing are not recommended (142). Fifth, the prevalence of participants with epilepsy in our cohort might not accurately represent that of Canada since no stratified sampling method was done during the analysis, the reason being that the data were not available. Sixth, few cells size were too small, which resulted in prevalences of 0 (Table 1 and Table e-3). Finally, our analyses were limited to cross-sectional data, therefore the temporal sequence of conditions is uncertain. However, the persistent association between epilepsy and CVD, after adjusting for stroke, is evidence that stroke as epilepsy etiology does not explain the full association between epilepsy and CVD.

3.5 Conclusion

The large sample size and relevant breadth of health information captured by the CLSA (i.e. demographic, social, physical, psychological, economic, physiological) allowed us to model in-depth analysis and present a fair reflection of the Canadian older adult population. The presented study demonstrates that CVD risk factors are more frequently seen among people with epilepsy as well as the strong association between epilepsy and CVD that is independent of a reported history of stroke. The PR decrease shown in our multivariate models could be explained by the possible mediating roles of chronic disease, lifestyle and sociodemographic characteristics on the association between epilepsy and CVDs.

Our findings are important steps in more comprehensively understanding the origins of CVD in people with epilepsy. As longitudinal CLSA data become available, advanced statistical techniques such as mediation analysis will be an important way to further study the determinants of CVD among people with epilepsy. Such analyses will establish a list of intervention targets that could be studied in future intervention studies. The burden of CVD in people with epilepsy is high but

we are hopeful that there are numerous opportunities to intervene and prevent this important comorbidity of epilepsy.

3.6 Tables

Table 1. Participants characteristics

Variable	Categories	Participants with epilepsy [Percentage (95% CI)] (n = 751)	Participants without epilepsy [Percentage (95% CI)] (n = 42,128)	POR* (95% CI)	P-value**	Number of participants with missing data (%)	
Sociodemographic characteristics	Age	45-55 (n = 7,998)	18.38 (15.68, 21.33)	17.94 (17.58, 18.31)		0 (0.00)	
		56-65 (n = 14,870)	36.88 (33.42, 40.45)	33.29 (32.84, 33.74)			
		66-75 (n = 12,676)	28.50 (25.29, 31.87)	28.41 (27.98, 28.84)			
		≥76 (n = 9,273)	16.25 (13.68, 19.08)	20.35 (19.97, 20.74)			
	Sex	Men (n = 21,882)	47.94 (44.31, 51.58)	48.77 (48.29, 49.25)		24 (0.05)	
		Women (n = 22,911)	52.06 (48.42, 55.69)	51.23 (50.75, 51.71)			
	Marital status	Single (n = 13,734)	35.12 (31.65, 38.71)	31.57 (31.11, 32.03)	0.77 (0.6, 0.9)	< 0.01	1,680 (3.75)
		Couple (n = 29,403)	64.88 (61.29, 68.35)	68.43 (67.97, 68.88)			
	Income	<50K (n = 12,012)	39.94 (36.22, 43.74)	28.47 (28.02, 28.92)	0.59 (0.51, 0.69)	< 0.01	3,254 (7.26)
50K-150K (n = 22,934)		46.45 (42.64, 50.29)	55.42 (54.93, 55.91)				
>150k (n = 6,617)		13.61 (11.11, 16.43)	16.11 (15.75, 16.48)				
Lifestyle and behavior	Alcohol consumption	High intake (n = 11,426)	16.80 (14.19, 19.67)	25.78 (25.36, 26.20)	0.54 (0.47, 0.62)	< 0.01	57 (0.13)
		Medium intake (n = 13,733)	24.80 (21.75, 28.05)	31.05 (30.61, 31.50)			
		Low intake (n = 19,601)	58.40 (54.78, 61.95)	43.17 (42.70, 43.65)			
	Smoking	Daily (n = 2,618)	8.28 (6.41, 10.50)	5.70 (5.48, 5.9)	0.74 (0.58, 0.95)	< 0.01	33 (0.07)
		Occasionally (n = 667)	1.47 (0.74, 2.62)	1.51 (1.40, 1.63)			
		Never (n = 41,499)	90.24 (87.89, 92.27)	92.79 (92.53, 93.03)			

*POR: Prevalence odds ratio. Adjusted for age and sex.

Note: All of the sociodemographic characteristic, lifestyle and behavior and chronic disease variables were defined as the dependent variables for these regressions models. Age, sex and epilepsy status were defined as independent variables. In the chronic disease category, the reference value for each variables were defined as the absence of the disease. For the sociodemographic characteristics and lifestyle behavior category, the reference value for each variable were defined as the lowest level presented in the table (i.e <50K, low intake, never and 0 days/7).

**P-value: The p-values are from the ordinal logistic regressions and binomial logistic regression we carried out. The p-values presented in this table test whether the POR's are significantly different from 1.0.

Table 1. Participants characteristics (suite)

Variable	Categories	Participants with epilepsy [Percentage (95% CI)] (n = 751)	Participants without epilepsy [Percentage (95% CI)] (n = 42,128)	POR* (95% CI)	P-value**	Number of participants with missing data (%)	
Lifestyle and behavior	0 days/7 (n = 27,069)	65.73 (62.21, 69.13)	59.99 (59.5, 60.4)	0.77 (0.66, 0.89)	< 0.01	28 (0.06)	
	1-2 days/7 (n = 2,413)	4.13 (2.82, 5.82)	5.45 (5.23, 5.68)				
	3-4 days/7 (n = 922)	1.87 (1.02, 3.11)	2.08 (1.94, 2.22)				
	5-7 days/7 (n = 14,385)	28.27 (25.07, 31.64)	32.49 (32.04, 32.94)				
Diabetes	Yes (n = 8,598)	22.29 (19.36, 25.45)	19.50 (19.11, 19.88)	1.22 (1.02, 1.47)	0.03	1,075 (2.40)	
	No (n = 35,144)	77.70 (74.55, 80.64)	80.50 (80.12, 80.88)				
Hypertension	Yes (n = 17,561)	42.99 (39.41, 46.62)	40.11 (39.64, 40.58)	1.11 (0.95, 1.29)	0.20	1,168 (2.61)	
	No (n = 26,088)	57.01 (53.37, 60.59)	59.89 (59.42, 60.36)				
Chronic disease	Alzheimer	Yes (n = 125)	1.28 (0.58, 2.41)	0.27 (0.23, 0.32)	4.74 (1.80, 11.30)	< 0.01	1,029 (2.30)
	No (n = 43,663)	98.72 (97.59, 99.41)	99.73 (99.68, 99.78)				
COPD***	Yes (n = 3,050)	12.35 (10.07, 14.93)	6.81 (6.57, 7.05)	1.89 (1.49, 2.39)	< 0.01	1,172 (2.62)	
	No (n = 40,595)	87.65 (85.07, 89.93)	93.19 (92.94, 93.43)				
Kidney disease	Yes (n = 1,481)	5.90 (4.32, 7.84)	3.34 (3.17, 3.52)	1.92 (1.36, 2.66)	< 0.01	1,092 (2.44)	
	No (n = 42,244)	94.10 (92.16, 95.68)	96.66 (96.48, 96.83)				
Solid cancer	Yes (n = 5,827)	15.05 (12.56, 17.81)	13.22 (12.90, 13.55)	1.26 (1.01, 1.56)	0.03	0 (0.00)	
	No (n = 38,990)	84.95 (82.19, 87.43)	86.78 (86.44, 87.10)				

*POR: Prevalence odds ratio. Adjusted for age and sex.

Note: All of the sociodemographic characteristic, lifestyle and behavior and chronic disease variables were defined as the dependent variables for these regressions models. Age, sex and epilepsy status were defined as independent variables. In the chronic disease category, the reference value for each variables were defined as the absence of the disease. For the sociodemographic characteristics and lifestyle behavior category, the reference value for each variable were defined as the lowest level presented in the table (i.e <50K, low intake, never and 0 days/7).

**P-value: The p-values are from the ordinal logistic regressions and binomial logistic regression we carried out. The p-values presented in this table test whether the POR's are significantly different from 1.0.

***COPD: Chronic obstructive pulmonary disease.

Table 1. Participants characteristics (*suite*)

Variable	Categories	Participants with epilepsy [Percentage (95% CI)] (n = 751)	Participants without epilepsy [Percentage (95% CI)] (n = 42,128)	POR* (95% CI)	P-value**	Number of participants with missing data (%)	
Chronic disease	Hematological cancer	Yes (n = 325)	0.53 (0.14, 1.36)	0.63 (0.19, 1.54)	0.38	0 (0.00)	
		No (n = 44,492)	99.47 (98.64, 99.85)				
	Melanomatous skin cancer	Yes (n = 950)	2.53 (1.53, 3.92)	2.16 (2.03, 2.31)	1.30 (0.78, 2.06)	0.29	0 (0.00)
		No (n = 43,867)	97.47 (96.08, 98.47)	97.83 (97.69, 97.97)			
	Non-melanomatous skin cancer	Yes (n = 1,435)	3.33 (2.17, 4.88)	3.27 (3.11, 3.44)	1.13 (0.72, 1.69)	0.57	0 (0.00)
		No (n = 43,382)	96.67 (95.12, 97.83)	96.73 (96.55, 97.89)			
Cardiovascular Disease	Heart disease	Yes (n = 5,483)	15.47 (12.95, 18.26)	12.46 (12.14, 12.78)	1.52 (1.22, 1.88)	< 0.01	1,175 (2.62)
		No (n = 38,159)	84.53 (81.74, 87.05)	87.54 (87.22, 87.85)			
	Peripheral vascular disease	Yes (n = 3,030)	12.48 (10.19, 15.07)	6.79 (6.55, 7.03)	1.77 (1.39, 2.23)	< 0.01	1,150 (2.57)
		No (n = 40,637)	87.51 (84.92, 89.80)	93.21 (92.0, 93.44)			
	Myocardial infarction	Yes (n = 2,556)	7.34 (5.58, 9.45)	5.77 (5.56, 6.00)	1.30 (0.96, 1.74)	0.08	1,150 (2.57)
		No (n = 41,111)	92.66 (90.55, 94.42)	94.23 (94.0, 94.4)			
	Stroke	Yes (n = 911)	10.04 (7.98, 12.42)	1.90 (1.77, 2.04)	5.59 (4.16, 7.45)	< 0.01	1,092 (2.44)
		No (n = 42,814)	89.96 (87.58, 92.02)	98.10 (97.96, 98.23)			

*POR: Prevalence odds ratio. Adjusted for age and sex.

Note: All of the sociodemographic characteristic, lifestyle and behavior and chronic disease variables were defined as the dependent variables for these regressions models. Age, sex and epilepsy status were defined as independent variables. In the chronic disease category, the reference value for each variables were defined as the absence of the disease. For the sociodemographic characteristics and lifestyle behavior category, the reference value for each variable were defined as the lowest level presented in the table (i.e <50K, low intake, never and 0 days/7).

**P-value: The p-values are from the ordinal logistic regressions and binomial logistic regression we carried out. The p-values presented in this table test whether the POR's are significantly different from 1.0.

Table 2. Correlates of cardiovascular disease

	Prevalence of cardiovascular disease in people with, as compared to those without, epilepsy [PR* 95% CI]		
	Heart Disease	Peripheral Vascular Disease	Myocardial Infarction
Regression model adjusted for age and sex	1.40 (1.14, 1.73)	2.07 (1.66, 2.59)	1.39 (1.05, 1.85)
Regression model adjusted for age and sex, as well as stroke	1.27 (1.02, 1.57)	1.88 (1.50, 2.36)	1.19 (0.89, 1.60)

*PR: Prevalence Ratio

Table 3. Correlates of cardiovascular disease, full multivariable regression models*

		Relative prevalence of cardiovascular disease [PR (95% CI)]			
Correlates	Categories	Heart disease	Peripheral vascular disease	Myocardial infarction	
Epilepsy	Present	1.12 (0.88, 1.43)	1.65 (1.28, 2.12)	1.10 (0.79, 1.51)	
Sociodemographic characteristics	Age	56-65	2.00 (1.73, 2.32)	1.00 (0.86, 1.16)	2.17 (1.74, 2.71)
	RG: 45-55	66-75	3.62 (3.13, 4.19)	1.27 (1.10, 1.48)	3.41 (2.74, 4.24)
		≥76	6.51 (5.61, 7.56)	1.74 (1.49, 2.04)	5.32 (4.26, 6.64)
	Sex	Women	0.50 (0.47, 0.54)	1.12 (1.03, 1.22)	0.27 (0.24, 0.31)
	RG: Men	Couple	0.98 (0.91, 1.06)	0.88 (0.80, 0.97)	1.10 (0.98, 1.22)
	Marital status	<50 K	1.24 (1.09, 1.41)	1.57 (1.32, 1.85)	1.64 (1.36, 1.97)
	RG: Single	50K-150K	1.10 (0.98, 1.23)	1.22 (1.05, 1.42)	1.21 (1.02, 1.43)
	Income				
RG: >150K					
Lifestyle and behavior	Alcohol consumption	High intake	0.86 (0.79, 0.93)	0.80 (0.72, 0.89)	0.72 (0.64, 0.81)
	RG: Low intake	Medium intake	0.92 (0.85, 1.00)	0.84 (0.76, 0.93)	0.80 (0.72, 0.90)
	Smoking	Daily	1.00 (0.86, 1.16)	1.13 (0.96, 1.34)	1.54 (1.29, 1.85)
	RG: Never	Occasionally	1.15 (0.87, 1.53)	0.95 (0.66, 1.37)	1.53 (1.07, 2.20)
	Moderate physical activity	Never	1.03 (0.95, 1.11)	1.17 (1.06, 1.30)	1.11 (1.00, 1.24)
	RG: 5-7 days	Seldom 1-2 days	0.98 (0.83, 1.14)	1.10 (0.89, 1.35)	1.13 (0.90, 1.41)
	Sometimes 3-4 days	0.82 (0.64, 1.06)	0.93 (0.67, 1.30)	0.77 (0.53, 1.12)	
Chronic disease	Diabetes	Present	1.50 (1.40, 1.62)	1.41 (1.29, 1.56)	1.78 (1.61, 1.96)
	Hypertension	Present	1.86 (1.74, 2.00)	1.60 (1.46, 1.74)	1.89 (1.72, 2.09)
	Alzheimer	Present	1.47 (0.89, 2.42)	1.80 (1.00, 3.25)	1.10 (0.57, 2.14)
	Kidney disease	Present	1.70 (1.48, 1.95)	1.82 (1.54, 2.14)	1.52 (1.27, 1.82)
	COPD	Present	1.65 (1.48, 1.83)	2.03 (1.79, 2.29)	1.53 (1.32, 1.76)
	Hematological cancer	Present	1.33 (0.97, 1.82)	1.34 (0.89, 2.00)	0.89 (0.55, 1.46)
	Solid tumor cancer	Present	1.08 (0.99, 1.18)	1.18 (1.06, 1.32)	1.09 (0.97, 1.24)
	Melanomatous skin cancer	Present	1.20 (0.99, 1.46)	1.33 (1.05, 1.70)	0.92 (0.69, 1.23)
	Non-melanomatous skin cancer	Present	1.00 (0.84, 1.19)	1.33 (1.09, 1.63)	0.99 (0.78, 1.25)
Stroke	Present	1.91 (1.61, 2.27)	1.85 (1.51, 2.27)	2.13 (1.73, 2.61)	

*Adjusted for sex, age, stroke as well as all of the sociodemographic characteristics, lifestyle and behavior and chronic diseases.

Table 4. Correlates of cardiovascular disease, full regression models, stratified by epilepsy status*

			Relative prevalence of cardiovascular disease [PR (95% CI)]					
			Heart Disease		Peripheral Vascular Disease		Myocardial Infarction	
Correlates	Categories		EPILEPSY (+)	EPILEPSY (-)	EPILEPSY (+)	EPILEPSY (-)	EPILEPSY (+)	EPILEPSY (-)
Sociodemographic characteristics	Age RG: 45-55	56-65	1.72 (0.70, 4.19)	1.99 (1.72, 2.31)	2.08 (0.75, 5.77)	0.98 (0.85, 1.13)	1.03 (0.34, 3.10)	2.22 (1.77, 2.77)
		66-75	2.15 (0.86, 5.38)	3.66 (3.16, 4.24)	2.71 (0.96, 7.70)	1.25 (1.08, 1.45)	1.22 (0.39, 3.83)	3.55 (2.84, 4.43)
		≥76	3.92 (1.48, 10.34)	6.52 (5.61, 7.58)	3.36 (1.10, 10.25)	1.73 (1.48, 2.01)	1.78 (0.52, 6.06)	5.51 (4.40, 6.90)
	Sex RG: Male	Female	0.76 (0.46, 1.25)	0.50 (0.46, 0.53)	1.26 (0.74, 2.14)	1.12 (1.03, 1.23)	0.35 (0.17, 0.72)	0.27 (0.24, 0.30)
		Marital status RG: Single	Couple	1.64 (0.92, 2.95)	0.98 (0.90, 1.05)	0.84 (0.47, 1.52)	0.88 (0.80, 0.97)	1.16 (0.53, 2.52)
	Income RG: >150K	<50 K	0.97 (0.41, 2.29)	1.24 (1.09, 1.41)	1.72 (0.60, 4.95)	1.55 (1.31, 1.83)	0.99 (0.29, 3.40)	1.64 (1.36, 1.97)
		50K-150K	0.98 (0.44, 2.18)	1.09 (0.97, 1.23)	1.19 (0.43, 3.27)	1.21 (1.04, 1.41)	1.12 (0.35, 3.58)	1.21 (1.02, 1.43)
Lifestyle and behavior	Alcohol consumption RG: Low intake	High intake	1.19 (0.61, 2.30)	0.92 (0.85, 1.00)	1.67 (0.84, 3.34)	0.78 (0.70, 0.87)	0.81 (0.30, 2.18)	0.71 (0.63, 0.80)
		Medium intake	0.72 (0.39, 1.34)	0.85 (0.78, 0.92)	0.71 (0.35, 1.43)	0.84 (0.76, 0.93)	0.73 (0.30, 1.73)	0.80 (0.71, 0.90)
	Smoking RG: Never	Daily	0.78 (0.29, 2.07)	0.99 (0.86, 1.15)	0.82 (0.31, 2.19)	1.15 (0.97, 1.35)	1.16 (0.39, 3.47)	1.52 (1.27, 1.82)
		Occasionally	0.62 (0.07, 5.50)	1.15 (0.86, 1.53)	0.66 (0.06, 6.82)	0.95 (0.66, 1.37)	0.00	1.55 (1.08, 2.23)
	Moderate physical activity RG: 5-7 D	Never	1.28 (0.71, 2.30)	1.02 (0.94, 1.10)	1.07 (0.59, 1.94)	1.17 (1.06, 1.30)	1.84 (0.76, 4.44)	1.10 (0.99, 1.23)
		Seldom 1-2D Sometimes 3-4D	1.27 (0.32, 5.04)	0.96 (0.82, 1.13)	0.00	1.11 (0.91, 1.36)	0.00	1.12 (0.90, 1.40)
Chronic Disease	Diabetes	Present	1.61 (0.94, 2.75)	1.51 (1.40, 1.62)	1.40 (0.79, 2.50)	1.40 (1.28, 1.54)	1.96 (0.98, 3.95)	1.80 (1.63, 1.98)
	Hypertension	Present	2.07 (1.26, 3.41)	1.85 (1.73, 1.98)	1.49 (0.89, 2.52)	1.61 (1.48, 1.76)	1.85 (0.94, 3.67)	1.91 (1.73, 2.10)
	Alzheimer	Present	1.05 (0.18, 6.11)	1.31 (0.79, 2.17)	1.46 (0.23, 9.44)	1.75 (0.96, 3.18)	3.80 (0.61, 23.62)	0.82 (0.40, 1.72)
	Kidney disease	Present	1.59 (0.67, 3.76)	1.72 (1.49, 1.97)	0.98 (0.37, 2.61)	1.89 (1.60, 2.22)	0.79 (0.22, 2.78)	1.55 (1.29, 1.86)
	COPD	Present	2.00, (1.08, 3.70)	1.65 (1.48, 1.83)	1.77 (0.93, 3.38)	2.03 (1.79, 2.29)	2.26 (1.04, 4.89)	1.49 (1.29, 1.73)
	Hematological cancer	Present	0.00	1.33 (0.96, 1.83)	0.00	1.45 (0.98, 2.15)	0.00	0.89 (0.54, 1.44)
	Solid tumor cancer	Present	1.30 (0.70, 2.40)	1.06 (0.97, 1.16)	1.47 (0.78, 2.77)	1.17 (1.04, 1.30)	1.33 (0.59, 2.98)	1.09 (0.96, 1.23)
	Melanomatous skin cancer	Present	0.96 (0.22, 4.09)	1.20 (0.99, 1.46)	1.78 (0.47, 6.80)	1.31 (1.03, 1.67)	0.96 (0.11, 8.41)	0.93 (0.70, 1.24)
	Non-melanomatous skin cancer	Present	1.30 (0.39, 4.42)	1.00 (0.84, 1.18)	1.07 (0.28, 4.05)	1.33 (1.09, 1.64)	1.55 (0.31, 7.80)	1.00 (0.79, 1.26)
Stroke	Present	2.44 (1.29, 4.61)	1.85 (1.55, 2.21)	2.56 (1.33, 4.94)	1.81 (1.47, 2.24)	2.66 (1.22, 5.79)	2.01 (1.62, 2.49)	

*Adjusted for sex, age, stroke as well as all of the sociodemographic characteristics, lifestyle and behavior and chronic diseases.

3.7 Figure

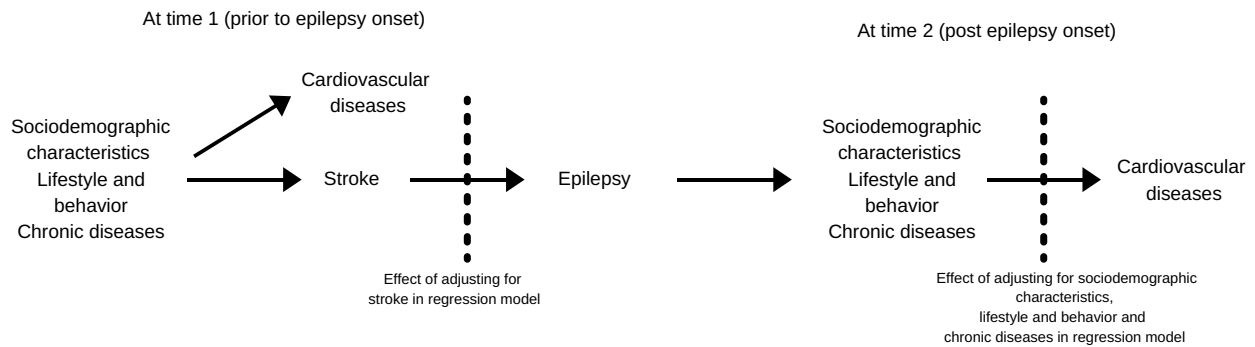


Figure 1. Hypothesized causal associations between epilepsy, cardiovascular disease and its risk factors

Each arrow represents a causal association, with the first variable (at the tail of the arrow) causing the second variable (at the end of the head of the arrow). Sociodemographic characteristics, lifestyle and behavior, and chronic diseases are CVD factors that can be causes of epilepsy, mediated by stroke. This diagram illustrates our hypothesis that these factors can also be caused by epilepsy, acting as mediators between epilepsy and subsequent CVD. The dashed lines at time 1 demonstrate the effect of adjusting for stroke in a regression model, blocking the causal pathway between CVD and epilepsy, meaning that any persistent association is related to the effect of epilepsy on CVD factors during time 2. The absence of an association between epilepsy and CVD after adjusting for all measured CVD factors (the dashed line during time 2) in the full regression models is expected if CVD factors are mediators of the effect of epilepsy on CVD at time 2.

Chapitre 4 – Discussion

4.1 Retour sur les principaux résultats

Afin de comprendre pourquoi le développement de MCV était si important chez les personnes atteintes d'épilepsie, ce mémoire avait comme objectif d'évaluer le spectre de facteurs de risque de MCV chez les adultes âgés atteints d'épilepsie au Canada. Nos sous-objectifs incluaient de :

- 1) comparer la répartition des facteurs sociaux, du mode de vie et des comportements, ainsi que des facteurs de risque de maladies chroniques entre les personnes atteintes d'épilepsie et la population générale; 2) mesurer l'association entre l'épilepsie et les MCV chez la population canadienne d'adultes âgés, avec et sans ajustement pour des antécédents d'AVC, et tester l'existence d'interaction.

Nos analyses de l'Étude longitudinale canadienne sur le vieillissement (ÉLCV) nous ont révélé que dans notre échantillon de 44 817 participants, 751 adultes âgés étaient atteints d'épilepsie. Comparée à la population générale, la population atteinte d'épilepsie était plus nombreuse à être célibataire, à recevoir un revenu plus faible, à fumer plus souvent et à être moins active physiquement. La population atteinte d'épilepsie était plus nombreuse à consommer une dose d'alcool faible comparé à la population générale. Le diabète, l'hypertension, la maladie d'Alzheimer, la MPOC, les maladies rénales, les mélanomes, les cancers solides, cutanés et non cutanés étaient également plus souvent présents chez les personnes atteintes d'épilepsie comparativement à la population générale. Tout d'abord, la forte association entre l'état épileptique et les MCV rapportées dans plusieurs études a été répliquée et confirmée dans la nôtre. Nous avons commencé par comparer les ratios de prévalence d'épilepsie et de MCV entre un modèle de régression ajusté pour l'âge et le sexe et un modèle de régression ajusté en fonction de l'âge, du sexe, ainsi que le statut d'AVC. Nous avons pu démontrer une association significative et indépendante du statut d'AVC entre l'épilepsie et deux types de MCV : la maladie cardiaque et la maladie vasculaire périphérique.

Seule une évidence d'association entre l'épilepsie et les maladies vasculaires périphériques a découlé du modèle de régression complet ajusté pour la totalité des caractéristiques sociodémographiques, du mode de vie et des comportements, et des maladies chroniques.

Finalement, nos résultats provenant d'analyses stratifiées (participant atteint d'épilepsie versus non atteint d'épilepsie) suggéraient que la probabilité d'être atteint d'une des trois MCV était plus élevée chez une femme atteinte d'épilepsie que les femmes de la population générale lorsque ces groupes étaient comparés aux hommes. L'interprétation de cette trouvaille devrait cependant être prise à la légère puisque les différences n'étaient pas significatives. Les facteurs de risque de MCV plus fortement associés au MCV dans la population atteinte d'épilepsie s'avéraient être l'âge, le statut d'hypertension et de la MPOC.

4.2 Contribution aux écrits scientifique

Le risque plus élevé d'être atteint de MCV chez les individus souffrant d'épilepsie comparativement à la population générale a été démontré dans plusieurs études antérieures (14, 22, 143-145). L'important risque de cardiovasculopathie chez cette population reste cependant inexplicé. Nos conclusions portant sur une plus haute présence des facteurs de risque chez la population atteinte d'épilepsie sont compatibles avec les résultats de plusieurs études conduites aux États-Unis et en Suisse. Ces études réalisées auprès d'adultes âgés de 18 ans et plus pour la plupart concluent qu'être célibataire, recevoir un faible revenu, être inactif physiquement ou consommer du tabac fréquemment était plus prévalent dans la population atteinte d'épilepsie comparée à la population générale (20-22, 115, 117-119). Concernant la consommation d'alcool, la plupart des études rapportent que la population atteinte d'épilepsie serait moins nombreuse à consommer de l'alcool comparé à la population générale, quoique la différence entre les deux groupes était souvent non significative (20, 115, 118, 119). Nos résultats démontrent que les participants atteints d'épilepsie étaient plus nombreux à consommer un niveau d'alcool bas par rapport à la population générale. Nos conclusions concordent également avec plusieurs études démontrant une plus haute présence de maladies chroniques associées aux MCV comme le diabète, l'hypertension, l'Alzheimer, l'insuffisance rénale chronique et la MPOC chez la

population atteinte d'épilepsie comparée à la population générale (14, 26, 86, 101, 137). L'importance d'avoir démontré la présence de multiples facteurs de risque de MCV dans la population atteinte d'épilepsie vient du fait qu'aucune étude n'avait présenté un portrait de cette population aussi complet. Notre étude ne se contente pas d'étudier un facteur de risque de MCV, mais bien onze. De plus, aucune étude n'a examiné si des interactions existaient entre le statut épileptique et les facteurs de risque de MCV sur les MCV. En démontrant des associations significatives entre le statut épileptique et les MCV indépendantes du statut d'AVC et l'absence d'une association significative entre l'épilepsie et les MCV dans les modèles finaux de régression complets, nous présentons une nouvelle hypothèse qui tente d'expliquer la vasculopathie aussi élevée chez la population atteinte d'épilepsie : l'association entre l'épilepsie et les MCV serait médiée par les caractéristiques sociodémographiques, le mode de vie et les comportements, et les maladies chroniques liées aux MCV. Finalement, la population étudiée dans la plupart de ces études mentionnées n'était pas la plus touchée par la maladie neurologique, à savoir les adultes âgés.

La survenue d'un AVC est la cause la plus fréquente de début de crises chez la population âgée, comptant pour 30 à 50 % des déclenchements de crise d'épilepsie (15, 16). Toutefois, la plupart des études épidémiologiques démontrant l'association entre l'épilepsie et les MCV n'ajustaient pas le statut d'AVC (14, 22, 143-145). Ajuster le statut d'AVC nous a permis de souligner la forte association qui existait entre le statut épileptique et les MCV, indépendamment des AVC.

L'association entre la maladie neurologique et les MCV était inexistante dans nos modèles multivariés. À notre connaissance, notre étude est la première à ajuster l'association entre le statut d'épilepsie et les MCV pour un aussi haut nombre de déterminants de santé associés aux MCV. Nous expliquons cette forte baisse d'association par les rôles médiateurs que pourraient avoir les caractéristiques sociodémographiques, le mode de vie ainsi que les maladies chroniques sur l'association entre l'épilepsie et les MCV. Notre graphique causal illustre ces deux concepts décrits ci-haut, soit : 1) l'ajustement du statut d'AVC sur l'association entre le statut d'épilepsie et les MCV; et 2) le blocage de l'association indirecte entre l'épilepsie et les MCV (Figure 2).

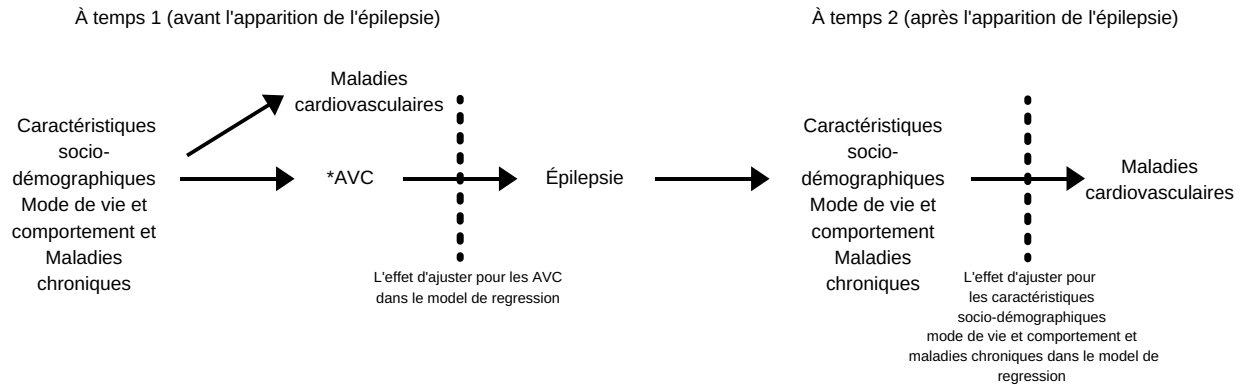


Figure 2. Hypothèse d’associations causales entre l’épilepsie, les maladies cardiovasculaires et leurs facteurs de risque

Les fortes associations constatées entre les MCV et l’âge, l’hypertension et la MPOC dans la population atteinte d’épilepsie suggéraient que ces facteurs de risque de MCV étaient les plus importants médiateurs de l’association entre l’épilepsie et les MCV. Malgré la probabilité d’avoir une des MCV chez la population atteinte d’épilepsie qui fumait (occasionnellement ou tous les jours) moins élevée que celle de la population générale, nous avons classé l’exposition du tabac comme facteur de risque important à surveiller pour cette population. Des chercheurs ont démontré une forte association entre la MPOC et l’exposition au tabac, le tabagisme actif comptant pour 85 à 90 % de la mortalité liée à la MPOC (150, 151). Dans notre étude, le statut de MPOC serait un indicateur plus fiable de l’exposition de tabac que celui initialement présenté, soit la fréquence de consommation de tabac durant les 30 jours précédant le jour du recrutement. Nos résultats suggèrent que pour tenter de réduire le risque de MCV chez les personnes atteintes d’épilepsie, il serait judiciable de surveiller l’hypertension, la MPOC et les habitudes tabagiques.

4.3 Limites de notre étude

Cette étude s’accompagne toutefois de quelques limites, dont des enjeux à la validité interne. Plusieurs de nos variables indépendantes ont été mesurées à l’aide d’un questionnaire auto rapporté par le participant. Ceci pourrait engendrer un biais de rappel et ainsi compromettre la validité des résultats et la possibilité de les généraliser. Le questionnaire utilisé pour déterminer

l'état épileptique des participants a cependant été validé avec une sensibilité et une spécificité élevées (127). Les questionnaires auto rapportés pourraient néanmoins entraîner une erreur de classification différentielle. La précision des réponses durant les entrevues pourraient ne pas être semblables à travers les groupes d'âge. L'impact d'un tel type d'erreur peut surestimer ou sous-estimer la valeur réelle.

Afin de réduire les biais de confusion possibles, les facteurs de confusion tels que l'âge, le sexe et le statut d'AVC ont été contrôlés dans nos modèles. Une différence de profil entre les participants et les non-participants pourrait engendrer un biais de sélection. Les personnes ayant une meilleure santé et un haut revenu par exemple pourraient être plus enclines à participer à l'ÉLCV. Ce biais potentiel aurait pu être pris en considération en conduisant des pondérations pour s'assurer de bien représenter la population source. La pondération de chaque individu présenté dans les données de l'ÉLCV n'était cependant pas disponible lors de nos analyses.

Il existe aussi une possible menace à la généralisabilité des résultats de notre étude. Les adultes âgés vivant au Canada peuvent différer des autres populations âgées en termes de caractéristiques sociodémographiques, de mode de vie et de maladies chroniques. De plus, les personnes souffrant de troubles cognitifs importants, les membres à plein temps des forces armées canadiennes, les personnes résidant dans des établissements de soins de longue durée ou dans une réserve appartenant aux Premières Nations, et les personnes ne pouvant communiquer ni en anglais ni en français font partie des populations exclues de l'ÉLCV. Ceci rend la généralisation des résultats de cette étude difficile aux niveaux international et mondial.

Finalement, il existe un risque de causalité inverse. Notre étude étant transversale, la temporalité des conditions nous est inconnue. Nous parlerons donc de force d'associations. Toutefois, l'association persistante entre l'épilepsie et les MCV, après ajustement du statut d'AVC, est la preuve que le statut d'AVC n'explique pas complètement l'association entre l'épilepsie et les MCV.

Chapitre 5 – Conclusion

5.1 Implication en santé publique

Les MCV sont la cause la plus courante de décès chez les personnes atteintes d'épilepsie (11, 12). Le nombre d'adultes âgés et affectés par l'épilepsie étant en constante augmentation, l'OMS décrit la condition neurologique comme étant un problème majeur de santé publique (5, 7). À l'aide des données de l'ÉLCV provenant d'un large échantillon de la population canadienne, les résultats de notre étude nous ont permis de créer un profil de santé de la population atteinte d'épilepsie au Canada. Dans le but de comprendre pourquoi cette population avait un plus haut risque de MCV comparativement à la population générale, nous avons étudié la présence de déterminants de santé fortement associés aux MCV dans cette population à risque. Nous avons pu confirmer notre première hypothèse : les facteurs de risque associés aux MCV sont plus présents chez la population atteinte d'épilepsie comparée à la population générale. En ajustant pour le statut d'AVC, nous avons pu également démontrer que la forte association entre l'épilepsie et les MCV n'était pas entièrement due par cette variable. Observer les multiples associations transversales entre les facteurs de risque de MCV et les MCV nous a permis d'identifier des facteurs de risque de MCV clés à surveiller chez la population atteinte d'épilepsie. Les plus fortes associations se trouvaient entre les MCV et l'âge, le statut d'hypertension et de MPOC. Le suivi médical chez les femmes atteintes d'épilepsie devrait également être resserré.

Comprendre les mécanismes d'une maladie en dehors de ses aspects biologiques est primordial en santé publique. Les trouvailles présentées dans ce mémoire pourraient servir de base à l'élaboration de programmes visant à prévenir l'apparition de facteurs de risque des MCV chez les personnes souffrant d'épilepsie pour diminuer le risque de MCV. Une plus grande collaboration entre les agences de santé publique, les prestataires de soins de santé et les filiales locales des fondations pour l'épilepsie permettrait de travailler ensemble pour que les adultes âgés atteints d'épilepsie aient accès à des programmes d'autogestion des maladies chroniques et à des ressources de promotion de la santé afin de réduire leur risque de MCV.

5.2 Perspective d'études futures

En démontrant la forte baisse d'association entre l'épilepsie et les MCV en ajustant d'importants facteurs de risque de MCV, nous avons stipulé que ces facteurs de risque pourraient jouer le rôle de médiateurs. Tout en considérant la consommation d'AED chez la population atteinte d'épilepsie, de futures études pourraient avoir comme objectif d'étudier ces médiateurs et de découvrir si une augmentation de l'activité physique ou une baisse de consommation de tabac par exemple pourrait diminuer le risque de MCV chez cette population. Bien que notre étude se concentre sur le rôle potentiel de médiateur que pourrait avoir les facteurs de risque de MCV, la totalité ou certains de ces facteurs de risque pourraient être également perçus autant comme des facteurs de confusion et/ou des modérateurs. L'analyse de la médiation, un type d'analyse permettant de mieux comprendre la relation entre des variables indépendantes et dépendantes lorsque les variables semblent avoir un lien indirect, serait un moyen de comprendre le phénomène de cardiovasculopathie chez la population atteinte d'épilepsie. Ne connaissant pas la séquence temporelle de nos données, nous ne pouvons conduire des analyses de médiation.

Références

1. Organization WH, Organization WH. Definition of an older or elderly person. 2013. URL: www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/ (accessed 30 June 2015). 2013.
2. Canada S. Annual demographic estimates: Canada, provinces and territories. 2015.
3. Jackson CF, Wenger NK. Cardiovascular disease in the elderly. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2011;64(8):697-712.
4. Yazdanyar A, Newman AB. The burden of cardiovascular disease in the elderly: morbidity, mortality, and costs. *Clinics in geriatric medicine*. 2009;25(4):563-77.
5. England MJ, Liverman CT, Schultz AM, Strawbridge LM. Epilepsy across the spectrum: Promoting health and understanding.: A summary of the Institute of Medicine report. *Epilepsy & Behavior*. 2012;25(2):266-76.
6. Fisher RS, Boas WVE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-2.
7. Organization WH. Epilepsy: epidemiology, aetiology and prognosis. 2012; Fact sheet No. 999. Geneva, Switzerland.
8. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010;51(5):883-90.
9. Stephen LJ, Brodie MJTL. Epilepsy in elderly people. 2000;355(9213):1441-6.
10. Hauser WA. Seizure disorders: the changes with age. *Epilepsia*. 1992;33:6-14.
11. Bardai A, Lamberts RJ, Blom MT, Spanjaart AM, Berdowski J, Van Der Staal SR, et al. Epilepsy is a risk factor for sudden cardiac arrest in the general population. *PloS one*. 2012;7(8).
12. Shmueli S, Van der Lende M, Lamberts R, Sander J, Thijs R. The heart of epilepsy: current views and future concepts. *Seizure*. 2017;44:176-83.
13. Gaitatzis A, Sisodiya SM, Sander JW. The somatic comorbidity of epilepsy: a weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia*. 2012;53(8):1282-93.

14. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *The Lancet Neurology*. 2016;15(1):106-15.
15. Brodie MJ, Kwan P. Epilepsy in elderly people. *Bmj*. 2005;331(7528):1317-22.
16. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*. 1993;34(3):453-8.
17. Sillanpää M, Anttinen A, Rinne JO, Joutsa J, Sonninen P, Erkinjuntti M, et al. Childhood-onset epilepsy five decades later. A prospective population-based cohort study. *Epilepsia*. 2015;56(11):1774-83.
18. LoPinto-Khoury C, Mintzer S. Antiepileptic drugs and markers of vascular risk. *Current treatment options in neurology*. 2010;12(4):300-8.
19. Muuronen A, Kaste M, Nikkilä EA, Tolppanen E-M. Mortality from ischaemic heart disease among patients using anticonvulsive drugs: a case-control study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291(6507):1481-3.
20. Ferguson PL, Chiprich J, Smith G, Dong B, Wannamaker BB, Kobau R, et al. Prevalence of self-reported epilepsy, health care access, and health behaviors among adults in South Carolina. *Epilepsy & Behavior*. 2008;13(3):529-34.
21. Heaney DC, MacDonald BK, Everitt A, Stevenson S, Leonardi GS, Wilkinson P, et al. Socioeconomic variation in incidence of epilepsy: prospective community based study in south east England. *Bmj*. 2002;325(7371):1013-6.
22. Kobau R, Zahran H, Thurman DJ, Zack MM, Henry TR, Schachter SC, et al. Epilepsy surveillance among adults--19 States, behavioral risk factor surveillance system, 2005. 2008.
23. McCorry D, Nicolson A, Smith D, Marson A, Feltbower RG, Chadwick D. An association between type 1 diabetes and idiopathic generalized epilepsy. *Annals of neurology*. 2006;59(1):204-6.
24. Nass RD, Hampel KG, Elger CE, Surges R. Blood Pressure in Seizures and Epilepsy. *Front Neurol*. 2019;10:501-.
25. Breteler M, Van Duijn C, Chandra V, Fratiglioni L, Graves A, Heyman A, et al. Medical history and the risk of Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. *International journal of epidemiology*. 1991;20(Supplement_2):S36-S42.

26. Waddy SP, Ward JB, Becerra AZ, Powers T, Fwu C-W, Williams KL, et al. Epilepsy and antiseizure medications increase all-cause mortality in dialysis patients in the United States. *Kidney international*. 2019;96(5):1176-84.
27. Organization WH. *The atlas of heart disease and stroke*. 2004.
28. Stewart J, Manmathan G, Wilkinson P. Primary prevention of cardiovascular disease: A review of contemporary guidance and literature. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2017;6:2048004016687211-.
29. Canada PHAo. *Report from the Canadian Chronic Disease Surveillance System: Heart Disease in Canada, 2018*. 2018.
30. Vita-Finzi L. *Preventing chronic diseases: a vital investment: World Health Organization*; 2005.
31. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
32. Rosenbaum P, Stewart D, editors. *The World Health Organization International Classification of Functioning, Disability, and Health: a model to guide clinical thinking, practice and research in the field of cerebral palsy*. *Seminars in pediatric neurology*; 2004: Elsevier.
33. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296-303.
34. Gudmundsson G. *Epilepsy in Iceland: A Clin. and Epidemiolog. Investigation: Munksgaard*; 1966.
35. Osuntokun B, Adeuja A, Schoenberg B, Bademosi O, Nottidge V, Olumide A, et al. Neurological disorders in Nigerian Africans: a community-based study. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1987;75(1):13-21.
36. Wang W, Wu J, Wang D, Dai X, Yang B, Wang T, et al. The prevalence and treatment gap in epilepsy in China: an ILAE/IBE/WHO study. *Neurology*. 2003;60(9):1544-5.
37. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–1980. *Epilepsia*. 1991;32(4):429-45.

38. Gilmour HL, Ramage-Morin PL, Wong SL. Epilepsy in Canada: prevalence and impact: Statistics Canada; 2016.
39. Cooper KD, Tabaddor K, Hauser WA, Shulman K, Feiner C, Factor PR. The Epidemiology of Head Injury in the Bronx; pp. 79–88. *Neuroepidemiology*. 1983;2(1-2):79-88.
40. Foy P, Copeland G, Shaw M. The incidence of postoperative seizures. *Acta neurochirurgica*. 1981;55(3-4):253-64.
41. Hesdorffer D, Hauser W, Annegers J, Kokmen E, Rocca WA. Dementia and adult-onset unprovoked seizures. *Neurology*. 1996;46(3):727-30.
42. Hauser WA. Risk factors for epilepsy. *The Epilepsies*: Elsevier; 1999. p. 1-11.
43. Romanelli MF, Morris JC, Ashkin K, Coben LA. Advanced Alzheimer's disease is a risk factor for late-onset seizures. *Archives of neurology*. 1990;47(8):847-50.
44. Annegers J, Hauser W, Beghi E, Nicolosi A, Kurland L. The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology*. 1988;38(9):1407-.
45. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA, editors. *Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota*. Mayo Clinic Proceedings; 1996: Elsevier.
46. Craig I, Tallis R. General practice management of adult-onset epilepsy analysed. *Care Elderly*. 1991;3:69-72.
47. Santulli G. Epidemiology of cardiovascular disease in the 21st century: Updated updated numbers and updated facts. *Journal of Cardiovascular Disease Research*. 2013;1(1).
48. Zielinski JJ. Epilepsy and mortality rate and cause of death. *Epilepsia*. 1974;15(2):191-201.
49. Keezer MR, Bell GS, Neligan A, Novy J, Sander JW. Cause of death and predictors of mortality in a community-based cohort of people with epilepsy. *Neurology*. 2016;86(8):704-12.
50. Chang C-S, Liao C-H, Lin C-C, Lane H-Y, Sung F-C, Kao C-H. Patients with epilepsy are at an increased risk of subsequent stroke: a population-based cohort study. *Seizure*. 2014;23(5):377-81.
51. Shorvon S, Gilliat R, Cox T, Yu Y. Evidence of vascular disease from CT scanning in late onset epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1984;47(3):225-30.

52. Li X, Breteler MM, de Bruyne MC, Meinardi H, Hauser WA, Hofman AJE. Vascular determinants of epilepsy: the Rotterdam Study. 1997;38(11):1216-20.
53. Hamer HM, Dodel R, Strzelczyk A, Balzer-Geldsetzer M, Reese J-P, Schöffski O, et al. Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany—a nationwide population-based study in children and adults. *Journal of neurology*. 2012;259(11):2376-84.
54. Landmark CJ, Larsson PG, Rytter E, Johannessen SI. Antiepileptic drugs in epilepsy and other disorders—a population-based study of prescriptions. *Epilepsy research*. 2009;87(1):31-9.
55. Savica R, Beghi E, Mazzaglia G, Innocenti F, Brignoli O, Cricelli C, et al. Prescribing patterns of antiepileptic drugs in Italy: a nationwide population-based study in the years 2000–2005. *European Journal of Neurology*. 2007;14(12):1317-21.
56. Nakken KO, Kornstad S. Do males 30–50 years of age with chronic epilepsy and on long-term anticonvulsant medication have lower-than-expected risk of developing coronary heart disease? *Epilepsia*. 1998;39(3):326-30.
57. O'Halloran J, Miller GC, Britt H. Defining chronic conditions for primary care with ICPC-2. *Family practice*. 2004;21(4):381-6.
58. Merz CNB, Buse JB, Tuncer D, Twillman GB. Physician attitudes and practices and patient awareness of the cardiovascular complications of diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(10):1877-81.
59. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *The Lancet*. 2008;371(9623):1513-8.
60. Keezer MR, Novy J, Sander JW. Type 1 diabetes mellitus in people with pharmaco-resistant epilepsy: Prevalence and clinical characteristics. *Epilepsy Research*. 2015;115:55-7.
61. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(13):1296-305.
62. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJL, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet*. 2013;382(9889):339-52.

63. Matsushita K, Van der Velde M, Astor B, Woodward M, Levey A, De Jong P, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium: Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: A collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-81.
64. Van Der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney international*. 2011;79(12):1341-52.
65. Sin DD, Anthonisen N, Soriano J, Agusti A. Mortality in COPD: role of comorbidities. *European Respiratory Journal*. 2006;28(6):1245-57.
66. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax*. 2007;62(5):411-5.
67. Curkendall SM, deluise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring Jr E, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada: cardiovascular disease in COPD patients. *Annals of epidemiology*. 2006;16(1):63-70.
68. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest*. 2005;128(4):2640-6.
69. Macchia A, Monte S, Romero M, D'Ettorre A, Tognoni G. The prognostic influence of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalised for chronic heart failure. *European journal of heart failure*. 2007;9(9):942-8.
70. Sidney S, Sorel M, Quesenberry Jr CP, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest*. 2005;128(4):2068-75.
71. Müllerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular Comorbidity in COPD: Systematic Literature Review. *Chest*. 2013;144(4):1163-78.
72. Mannino DM. Chronic obstructive pulmonary disease: definition and epidemiology. *Respiratory care*. 2003;48(12):1185-93.

73. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and Incident Cardiovascular Disease Hospitalizations and Mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest*. 2005;128(4):2068-75.
74. Culleton BF, Larson MG, Wilson PWF, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney International*. 1999;56(6):2214-9.
75. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PloS one*. 2012;7(5).
76. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(3):217-27.
77. Elliott JO, Moore JL, Lu B. Health status and behavioral risk factors among persons with epilepsy in Ohio based on the 2006 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Epilepsy & Behavior*. 2008;12(3):434-44.
78. Armenian SH, Xu L, Ky B, Sun C, Farol LT, Pal SK, et al. Cardiovascular disease among survivors of adult-onset cancer: a community-based retrospective cohort study. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(10):1122-30.
79. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Bmj*. 2009;339:b4606.
80. Haugnes HS, Wethal T, Aass N, Dahl O, Klepp O, Langberg CW, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4649-57.
81. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.

82. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, Zhou S, Trifiletti DM, Jiang C, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *European heart journal*. 2019;40(48):3889-97.
83. White S, Mclean AM, Howland C. Anticonvulsant drugs and cancer a cohort study in patients with severe epilepsy. *The Lancet*. 1979;314(8140):458-61.
84. Clemmesen J, Hjalgrim-Jensen S. Is phenobarbital carcinogenic? A follow-up of 8078 epileptics. *Ecotoxicology and environmental safety*. 1978;1(4):457-70.
85. Shirts SB, Annegers JF, Hauser WA, Kurland LT. Cancer incidence in a cohort of patients with seizure disorders. *Journal of the National Cancer Institute*. 1986;77(1):83-7.
86. Olsen JH, Boice Jr JD, Jensen JP, Fraumeni Jr JF. Cancer among epileptic patients exposed to anticonvulsant drugs. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1989;81(10):803-9.
87. Olsen JH, Schulgen G, Boice JD, Whysner J, Travis LB, Williams GM, et al. Antiepileptic treatment and risk for hepatobiliary cancer and malignant lymphoma. *Cancer research*. 1995;55(2):294-7.
88. Selby JV, Friedman GD, Fireman BH. Screening prescription drugs for possible carcinogenicity: eleven to fifteen years of follow-up. *Cancer research*. 1989;49(20):5736-47.
89. Lamminpää A, Pukkala E, Teppo L, Neuvonen PJ. Cancer incidence among patients using antiepileptic drugs: a long-term follow-up of 28,000 patients. *European journal of clinical pharmacology*. 2002;58(2):137-41.
90. Sigler RE, Gough AW, Felix A. Pancreatic acinar cell neoplasia in male Wistar rats following 2 years of gabapentin exposure. *Toxicology*. 1995;98(1-3):73-82.
91. Peraino C, Fry RM, Staffeldt E. Reduction and enhancement by phenobarbital of hepatocarcinogenesis induced in the rat by 2-acetylaminofluorene. *Cancer Research*. 1971;31(10):1506-12.
92. Stampfer M. Cardiovascular disease and Alzheimer's disease: common links. *Journal of internal medicine*. 2006;260(3):211-23.
93. Breteler MM, Claus JJ, Grobbee DE, Hofman A. Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: the Rotterdam Study. *Bmj*. 1994;308(6944):1604-8.

94. Dickstein DL, Walsh J, Brautigam H, Stockton Jr SD, Gandy S, Hof PR. Role of vascular risk factors and vascular dysfunction in Alzheimer's disease. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*. 2010;77(1):82-102.
95. Stakos DA, Stamatelopoulos K, Bampatsias D, Sachse M, Zormpas E, Vlachogiannis NI, et al. The Alzheimer's Disease Amyloid-Beta Hypothesis in Cardiovascular Aging and Disease: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(8):952-67.
96. Janelidze S, Stomrud E, Palmqvist S, Zetterberg H, Van Westen D, Jeromin A, et al. Plasma β -amyloid in Alzheimer's disease and vascular disease. *Scientific reports*. 2016;6(1):1-11.
97. Stamatelopoulos K, Sibbing D, Rallidis LS, Georgiopoulos G, Stakos D, Braun S, et al. Amyloid-beta (1-40) and the risk of death from cardiovascular causes in patients with coronary heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(9):904-16.
98. Jack C. Vascular risk factor detection and control may prevent Alzheimer's disease. *Ageing research reviews*. 2010;9(3):218-25.
99. Middleton LE, Yaffe K. Promising strategies for the prevention of dementia. *Archives of neurology*. 2009;66(10):1210-5.
100. Deschaintre Y, Richard F, Leys D, Pasquier F. Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. *Neurology*. 2009;73(9):674.
101. Breteler MM, de Groot RR, van Romunde LK, Hofman A. Risk of dementia in patients with Parkinson's disease, epilepsy, and severe head trauma: a register-based follow-up study. *American journal of epidemiology*. 1995;142(12):1300-5.
102. Emond A, Gosselin J, Dunningan L. Cadre conceptuel de la santé et de ses déterminants. *Résultat d'une réflexion commune*. 2010.
103. Filion KB, Luepker RV. Cigarette smoking and cardiovascular disease: lessons from Framingham. *Global heart*. 2013;8(1):35-41.
104. Kianoush S, Yakoob MY, Al-Rifai M, DeFilippis AP, Bittencourt MS, Duncan BB, et al. Associations of cigarette smoking with subclinical inflammation and atherosclerosis: ELSA-Brasil (The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health). *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(6):e005088.

105. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *Bmj*. 2014;349:g4164.
106. Britton A, McKee M. The relation between alcohol and cardiovascular disease in Eastern Europe: explaining the paradox. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2000;54(5):328-32.
107. Ezzati M, Henley SJ, Thun MJ, Lopez AD. Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality. *Circulation*. 2005;112(4):489-97.
108. Rehm J, Shield KD, Roerecke M, Gmel G. Modelling the impact of alcohol consumption on cardiovascular disease mortality for comparative risk assessments: an overview. *BMC public health*. 2016;16(1):363.
109. Sato M, Maulik N, Das DK. Cardioprotection with alcohol: role of both alcohol and polyphenolic antioxidants. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002;957(1):122-35.
110. De Gaetano G, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L. The Mediterranean lecture: wine and thrombosis—from epidemiology to physiology and back. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis*. 2003;33(5-6):466-71.
111. Rotondo S, Di Castelnuovo A, de Gaetano G. The relationship between wine consumption and cardiovascular risk: from epidemiological evidence to biological plausibility. *Italian Heart Journal*. 2001;2:1-8.
112. Carnethon MR. Physical Activity and Cardiovascular Disease: How Much is Enough? *Am J Lifestyle Med*. 2009;3(1 Suppl):44S-9S.
113. Ahmed HM, Blaha MJ, Nasir K, Rivera JJ, Blumenthal RS. Effects of physical activity on cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*. 2012;109(2):288-95.
114. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
115. Kobau R, Dilorio CA, Price PH, Thurman DJ, Martin LM, Ridings DL, et al. Prevalence of epilepsy and health status of adults with epilepsy in Georgia and Tennessee: Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2002. *Epilepsy & Behavior*. 2004;5(3):358-66.

116. Dworetzky BA, Bromfield EB, Townsend MK, Kang JH. A prospective study of smoking, caffeine, and alcohol as risk factors for seizures or epilepsy in young adult women: data from the Nurses' Health Study II. *Epilepsia*. 2010;51(2):198-205.
117. Torriani O, Vuilleumier F, Perneger T, Maeder M, Héritier-Barras A-C, Vulliemoz S, et al. Epilepsy and tobacco smoking: a cross-sectional study. *Journal of neurology*. 2016;263(10):2057-64.
118. Konda K, Ablah E, Konda KS, Liow K. Health behaviors and conditions of persons with epilepsy: A bivariate analysis of 2006 BRFSS data. *Epilepsy & Behavior*. 2009;16(1):120-7.
119. Elliott JO, Lu B, Moore JL, McAuley JW, Long L. Exercise, diet, health behaviors, and risk factors among persons with epilepsy based on the California Health Interview Survey, 2005. *Epilepsy & Behavior*. 2008;13(2):307-15.
120. Wong CW, Kwok CS, Narain A, Gulati M, Mihalidou AS, Wu P, et al. Marital status and risk of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018;104(23):1937.
121. Lee DS, Chiu M, Manuel DG, Tu K, Wang X, Austin PC, et al. Trends in risk factors for cardiovascular disease in Canada: temporal, socio-demographic and geographic factors. *Cmaj*. 2009;181(3-4):E55-E66.
122. Elwes R, Marshall J, Beattie A, Newman P. Epilepsy and employment. A community based survey in an area of high unemployment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1991;54(3):200-3.
123. Lee SA. What we confront with employment of people with epilepsy in Korea. *Epilepsia*. 2005;46:57-8.
124. Lim KS, Wo SW, Wong MH, Tan CT. Impact of epilepsy on employment in Malaysia. *Epilepsy & Behavior*. 2013;27(1):130-4.
125. Lühdorf K, Jensen LK, Plesner AM. Etiology of seizures in the elderly. *Epilepsia*. 1986;27(4):458-63.
126. Olsen TS. Post-stroke epilepsy. *Current atherosclerosis reports*. 2001;3(4):340-4.
127. Keezer MR, Pelletier A, Stechysin B, Veilleux M, Jetté N, Wolfson C. The diagnostic test accuracy of a screening questionnaire and algorithm in the identification of adults with epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(11):1763-71.

128. Shanthi M, Pekka P, Bo N. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization. 2011:3-18.
129. Sillanpaa M, Anttinen A, Rinne JO, Joutsa J, Sonninen P, Erkinjuntti M, et al. Childhood-onset epilepsy five decades later. A prospective population-based cohort study. *Epilepsia*. 2015;56(11):1774-83.
130. Cui W, Zack MM, Kobau R, Helmers SL. Health behaviors among people with epilepsy--results from the 2010 National Health Interview Survey. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2015;44:121-6.
131. Kelvin EA, Hesdorffer DC, Bagiella E, Andrews H, Pedley TA, Shih TT, et al. Prevalence of self-reported epilepsy in a multiracial and multiethnic community in New York City. *Epilepsy research*. 2007;77(2-3):141-50.
132. Raina PS, Wolfson C, Kirkland SA, Griffith LE, Oremus M, Patterson C, et al. The Canadian longitudinal study on aging (CLSA). *Canadian Journal on Aging/La Revue canadienne du vieillissement*. 2009;28(3):221-9.
133. Stoltzfus JC. Logistic regression: a brief primer. *Acad Emerg Med*. 2011;18(10):1099-104.
134. Comtois D, Comtois MD. Package 'summarytools'. 2016.
135. Van Buuren S, Oudshoorn C, de Jong MR. The MICE package. 2007.
136. Team RC. R: A language and environment for statistical computing. 2013.
137. Ottman R, Lipton RB, Ettinger AB, Cramer JA, Reed ML, Morrison A, et al. Comorbidities of epilepsy: results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey. *Epilepsia*. 2011;52(2):308-15.
138. Castelli W. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *The American journal of medicine*. 1984;76(2):4-12.
139. Weidner G. Why do men get more heart disease than women? An international perspective. *Journal of American College Health*. 2000;48(6):291-4.
140. Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, Taubøll E. Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure*. 2015;28:12-7.
141. Mattson RH, Cramer JA. Epilepsy, sex hormones, and antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1985;26:S40-S51.

142. Bender R, Lange S. Adjusting for multiple testing—when and how? *J Clin Epidemiol*. 2001;54(4):343-9.
143. Kadima NT, Kobau R, Zack MM, Helmers S. Comorbidity in adults with epilepsy—United States, 2010. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2013;62(43):849.
144. Elliott JO, Lu B, Shneker B, Charyton C, Moore JL. Comorbidity, health screening, and quality of life among persons with a history of epilepsy. *Epilepsy & behavior*. 2009;14(1):125-9.
145. Téllez-Zenteno JF, Matijevic S, Wiebe S. Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada. *Epilepsia*. 2005;46(12):1955-62.
146. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *The Lancet*. 1999;353(9147):89-92.
147. Jackson R, Chambless I, Higgins M, Kuulasmaa K, Wijnberg L, Williams O, et al. Gender differences in ischaemic heart disease mortality and risk factors in 46 communities: an ecologic analysis. *Cardiovascular Risk Factors*. 1997(7):43-54.
148. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(11):756-62.
149. Hayward CS, Kelly RP, Collins P. The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function. *Cardiovascular research*. 2000;46(1):28-49.
150. Fischer F, Kraemer A. Meta-analysis of the association between second-hand smoke exposure and ischaemic heart diseases, COPD and stroke. *BMC Public Health*. 2015;15(1):1202.
151. Laniado-Laborín R. Smoking and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Parallel epidemics of the 21 century. *Int J Environ Res Public Health*. 2009;6(1):209-24.

Annexe A. Table e-1: Baseline and lost participants at follow-up characteristics

	Variable	Categories	Participants lost to follow-up (%) (n = 6,521)	Participants at baseline (%) (n = 51,338)
Sociodemographic characteristics	Age	45-55	24.97 (n = 1,628)	28.86 (n = 14,816)
		56-65	25.61 (n = 1,670)	32.43 (n = 16,649)
		66-75	22.54 (n = 1,470)	22.57 (n = 11,585)
		≥76	26.88 (n = 1,753)	16.14 (n = 8,288)
	Sex	Men	50.76 (n = 3,211)	49.05 (n = 25,183)
		Women	49.24 (n = 3,310)	50.95 (n = 26,155)
	Marital status	Single	39.62 (n = 2,584)	31.31 (n = 16,072)
Couple		60.37 (n = 3,937)	68.68 (n = 35,252)	
Income	< 50K	48.73 (n = 2,908)	31.49 (n = 15,122)	
	50K-150K	43.72 (n = 2,609)	53.86 (n = 25,866)	
	>150k	7.54 (n = 450)	14.66 (n = 7,039)	
Lifestyle and behavior	Alcohol consumption	High intake	20.27 (n = 1,260)	24.75 (n = 21,908)
		Medium intake	25.52 (n = 1,586)	31.28 (n = 15,582)
		Low intake	54.21 (n = 3,369)	43.97 (n = 21,908)
	Smoking	Daily	18.90 (n = 902)	11.25 (n = 3,983)
		Occasionally	2.95 (n = 141)	2.43 (n = 862)
		Never	78.15 (n = 3,730)	86.31 (n = 30,558)
	Physical activity	0 days / 7	73.69 (n = 2,686)	60.97 (n = 29,160)
1-2 days/7		3.90 (n = 142)	5.06 (n = 2,421)	
3-4 days/7		1.70 (n = 62)	2.16 (n = 1,031)	
5-7 days/7		20.71 (n = 755)	31.81 (n = 15,211)	
Chronic disease	Diabetes	Yes	22.21 (n = 1,444)	17.31 (n = 8,863)
		No	77.79 (n = 5,058)	82.69 (n = 42,346)
	Hypertension	Yes	44.32 (n = 2,872)	37.56 (n = 19,203)
		No	55.68 (n = 3,608)	62.44 (n = 31,928)
	Alzheimer	Yes	0.77 (n = 50)	0.22 (n = 111)
		No	99.23 (n = 6,455)	99.78 (n = 51,138)
	COPD	Yes	10.20 (n = 662)	6.18 (n = 3,161)
		No	89.80 (n = 5,826)	93.82 (n = 47,975)
Kidney disease	Yes	4.45 (n = 289)	2.85 (n = 1,460)	
	No	95.55 (n = 6,206)	97.15 (n = 49,718)	
Cancer	Yes	19.04 (n = 1,239)	15.42 (n = 7,902)	
	No	80.96 (n = 5,268)	84.58 (n = 43,327)	
Cardiovascular Disease	Heart disease	Yes	15.73 (n = 1,019)	11.14 (n = 5,694)
		No	84.27 (n = 5,458)	88.86 (n = 45,416)
	Peripheral vascular disease	Yes	9.90 (n = 641)	6.19 (n = 3,165)
		No	90.10 (n = 5,831)	93.81 (n = 47,943)
	Myocardial infarction	Yes	9.60 (n = 623)	5.43 (n = 2,778)
		No	90.40 (n = 5,864)	94.57 (n = 48,381)
Stroke	Yes	3.46 (n = 225)	1.78 (n = 912)	
	No	96.54 (n = 6,272)	98.22 (n = 50,282)	

Annexe B. Table e-2: Correlates of cardiovascular disease, simple regression models*

		Relative prevalence of cardiovascular disease [PR (95% CI)]			
	Correlates	Categories	Heart disease	Peripheral vascular disease	Myocardial infarction
Sociodemographic characteristics	Epilepsy	Present	1.40 (1.14, 1.73)	2.07 (1.66, 2.59)	1.39 (1.05, 1.85)
	Age RG**: 45-55	56-65	2.33 (2.03, 2.67)	1.23 (1.07, 1.40)	2.66 (2.17, 3.26)
		66-75	4.85 (4.25, 5.53)	1.93 (1.69, 2.19)	5.09 (4.18, 6.20)
		≥76	9.40 (8.25, 10.71)	3.07 (2.70, 3.49)	8.64 (7.10, 10.51)
	Sex RG: Men	Women	0.53 (0.50, 0.56)	1.23 (1.14, 1.33)	0.31 (0.28, 0.34)
	Marital status RG: Single	Couple	1.04 (0.98, 1.11)	0.68 (0.63, 0.74)	1.20 (1.10, 1.31)
	Income RG: >150K	<50 K	1.59 (1.42, 1.79)	2.20 (1.89, 2.56)	2.19 (1.86, 2.59)
50K-150K		1.19 (1.07, 1.32)	1.36 (1.17, 1.57)	1.33 (1.13, 1.55)	
Lifestyle and behavior	Alcohol consumption RG: Low intake	High intake	0.74 (0.69, 0.79)	0.65 (0.59, 0.72)	0.58 (0.53, 0.64)
		Medium intake	0.79 (0.74, 0.85)	0.70 (0.64, 0.76)	0.65 (0.59, 0.72)
	Smoking RG: Never	Daily	1.17 (1.03, 1.34)	1.61 (1.39, 1.86)	1.82 (1.55, 2.13)
		Occasionally	1.20 (0.93, 1.55)	1.16 (0.85, 1.60)	1.53 (1.10, 2.12)
	Moderate physical activity RG: 5-7 days	Never	1.24 (1.16, 1.33)	1.48 (0.97, 1.40)	1.53 (0.95, 1.44)
		Seldom 1-2 days	1.00 (0.86, 1.15)	1.16 (1.35, 1.62)	1.17 (0.95, 1.44)
	Sometimes 3-4 days	0.86 (0.68, 1.07)	0.89 (0.65, 1.22)	0.93 (0.66, 1.30)	
Chronic disease***	Diabetes	Present	1.84 (1.72, 1.96)	1.85 (1.70, 2.01)	2.30 (2.11, 2.51)
	Hypertension	Present	2.12 (1.99, 2.25)	1.93 (1.78, 2.08)	2.34 (2.15, 2.55)
	Alzheimer	Present	1.33 (0.88, 2.01)	1.79 (1.09, 2.94)	1.14 (0.65, 2.02)
	Kidney disease	Present	2.22 (1.96, 2.51)	2.55 (2.21, 2.95)	2.17 (1.85, 2.55)
	COPD****	Present	1.96 (1.79, 2.16)	2.54 (2.28, 2.82)	1.96 (1.73, 2.22)
	Hematological cancer	Present	1.29 (0.97, 1.72)	1.44 (1.01, 2.06)	1.09 (0.72, 1.64)
	Solid tumor cancer	Present	1.12 (1.04, 1.22)	1.26 (1.14, 1.39)	1.14 (1.03, 1.27)
	Melanomatous skin cancer	Present	1.26 (1.06, 1.49)	1.42 (1.14, 1.75)	1.00 (0.77, 1.28)
	Non-melanomatous skin cancer	Present	0.97 (0.83, 1.13)	1.22 (1.02, 1.47)	0.87 (0.70, 1.08)
	Stroke	Present	2.36 (2.02, 2.74)	2.55 (2.14, 3.04)	2.84 (2.37, 3.40)

*Adjusted for sex and age.

**RG: Reference group.

***These were all in comparison to the absence of the disease in question.

****COPD: Chronic obstructive pulmonary disease.

Annexe C. Table e-3: Correlates of cardiovascular disease, full regression models with epilepsy status as interaction term*

		Relative prevalence of cardiovascular disease [PR (95% CI)]			
Correlates	Categories	Heart disease	Peripheral vascular disease	Myocardial infarction	
Sociodemographic characteristics	Epilepsy	Present	0.94 (0.33, 2.68)	1.60 (0.48, 5.38)	1.21 (0.27, 5.34)
	Age RG**: 45-55	56-65	2.00 (1.73, 2.32)	1.00 (0.86, 1.16)	2.17 (1.74, 2.70)
		66-75	3.62 (3.12, 4.19)	1.27 (1.10, 1.48)	3.41 (2.74, 4.24)
		≥76	6.51 (5.60, 7.56)	1.75 (1.50, 2.04)	5.32 (4.26, 6.64)
	Sex RG: Men	Women	0.50 (0.47, 0.54)	1.12 (1.03, 1.22)	0.27 (0.24, 0.30)
	Marital status RG: Single	Couple	0.98 (0.90, 1.06)	0.89 (0.80, 0.98)	1.10 (0.98, 1.22)
	Income RG: >150K	<50 K	1.25 (1.10, 1.43)	1.55 (1.31, 1.84)	1.66 (1.38, 2.00)
		50K-150K	1.11 (0.99, 1.24)	1.21 (1.04, 1.41)	1.21 (1.03, 1.44)
	Marital status**** Epilepsy	Couple	1.42 (0.80, 2.54)	0.88 (0.50, 1.57)	0.97 (0.45, 2.08)
	Income*Epilepsy	<50K	0.64 (0.27, 1.51)	1.33 (0.46, 3.83)	0.49 (0.14, 1.69)
50K-150K		0.76 (0.34, 1.70)	1.12 (0.40, 3.11)	0.84 (0.26, 2.74)	
Lifestyle and behavior	Alcohol consumption RG: Low intake	High intake	0.86 (0.79, 0.93)	0.78 (0.70, 0.88)	0.72 (0.64, 0.81)
		Medium intake	0.92 (0.85, 1.00)	0.84 (0.76, 0.94)	0.81 (0.72, 0.90)
	Smoking RG: Never	Daily	1.01 (0.86, 1.17)	1.15 (0.97, 1.36)	1.54 (1.29, 1.85)
		Occasionally	1.16 (0.87, 1.54)	0.96 (0.66, 1.38)	1.58 (1.10, 2.26)
	Moderate physical activity RG: 5-7 days	Never	1.02 (0.94, 1.10)	1.18 (1.06, 1.31)	1.10 (0.99, 1.23)
		Seldom 1-2 days	0.97 (0.83, 1.14)	1.13 (0.92, 1.38)	1.14 (0.91, 1.42)
		Sometimes 3-4 days	0.81 (0.63, 1.05)	0.97 (0.69, 1.35)	0.78 (0.54, 1.13)
	Alcohol consumption*Epilepsy	High intake	1.42 (0.72, 2.80)	2.21 (1.11, 4.40)	1.00 (0.37, 2.74)
		Medium intake	0.75 (0.39, 1.41)	0.77 (0.38, 1.57)	0.85 (0.35, 2.03)
	Smoking*Epilepsy	Daily	0.83 (0.32, 2.19)	0.68 (0.26, 1.76)	0.89 (0.30, 2.66)
Occasionally		0.53 (0.06, 5.01)	0.76 (0.08, 7.24)	0.00	
Moderate physical activity*Epilepsy	Never	1.26 (0.69, 2.31)	0.94 (0.52, 1.73)	1.65 (0.67, 4.02)	
	Seldom 1-2 days	1.23 (0.30, 5.00)	0.00	0.00	
	Sometimes 3-4 days	2.34 (0.41, 13.36)	0.00	0.00	

		Relative prevalence of cardiovascular disease [PR (95% CI)]			
Correlates	Categories	Heart disease	Peripheral vascular disease	Myocardial infarction	
Chronic diseases***	Diabetes	Present	1.50 (1.39, 1.62)	1.41 (1.28, 1.56)	1.77 (1.60, 1.96)
	Hypertension	Present	1.86 (1.74, 1.99)	1.60 (1.46, 1.75)	1.90 (1.72, 2.10)
	Alzheimer	Present	1.49 (0.89, 2.51)	1.83 (0.99, 3.40)	0.94 (0.45, 1.97)
	Kidney disease	Present	1.70 (1.48, 1.96)	1.85 (1.57, 2.19)	1.55 (1.29, 1.86)
	COPD	Present	1.64 (1.47, 1.83)	2.04 (1.80, 2.31)	1.51 (1.30, 1.74)
	Hematological cancer	Present	1.35 (0.98, 1.86)	1.36 (0.91, 2.04)	0.91 (0.56, 1.48)
	Solid tumor cancer	Present	1.08 (0.99, 1.18)	1.17 (1.05, 1.31)	1.09 (0.96, 1.23)
	Melanomatous skin cancer	Present	1.22 (1.00, 1.48)	1.31 (1.02, 1.68)	0.92 (0.69, 1.23)
	Non-melanomatous skin cancer	Present	1.00 (0.84, 1.18)	1.34 (1.09, 1.64)	0.98 (0.77, 1.25)
	Stroke	Present	1.92 (1.62, 2.28)	1.84 (1.50, 2.26)	2.13 (1.73, 2.61)
	Diabetes*Epilepsy	Present	1.08 (0.62, 1.85)	1.00 (0.56, 1.77)	1.13 (0.56, 2.28)
	Hypertension*Epilepsy	Present	1.13 (0.68, 1.86)	0.96 (0.57, 1.62)	0.89 (0.45, 1.75)
	Alzheimer*Epilepsy	Present	0.77 (0.12, 4.99)	0.91 (0.13, 6.52)	4.29 (0.62, 29.99)
	Kidney disease*Epilepsy	Present	0.95 (0.39, 2.29)	0.57 (0.21, 1.53)	0.49 (0.14, 1.72)
	COPD*Epilepsy	Present	1.20 (0.64, 2.25)	0.89 (0.47, 1.70)	1.36 (0.62, 3.01)
	Hematological cancer*Epilepsy	Present	0.00	0.00	0.00
	Solid tumor cancer*Epilepsy	Present	1.05 (0.56, 1.99)	1.35 (0.72, 2.53)	1.18 (0.52, 2.64)
	Melanomatous skin cancer*Epilepsy	Present	0.54 (0.11, 2.69)	1.34 (0.35, 5.11)	1.10 (0.13, 9.62)
	Non-melanomatous skin cancer*Epilepsy	Present	1.27 (0.36, 4.45)	0.89 (0.23, 3.44)	1.35 (0.26, 7.00)

*Adjusted for sex, age and stroke.

**RG: Reference group.

*** Interaction term.

**** These were all in comparison to the absence of the disease in question.

Annexe D. Questionnaire e-1*

Epilepsy (EPI)

This module uses the Canadian Longitudinal Study on Aging Epilepsy Algorithm (CLSA-EA) questionnaire. The CLSA-EA questionnaire was developed and validated by Dr. Mark Keezer and his research team.

EPI_1	EPI_EVER_TRF1	
[ALWAYS ASK]		
[Other than seizure[s] you had because of a high fever], have you ever had, or has anyone ever told you that you had, a seizure disorder or epilepsy?		
<p>NOTE: Epilepsy is a central nervous system disorder (neurological disorder) in which nerve cell activity in the brain becomes disrupted, causing seizures or periods of unusual behavior, sensations and sometimes loss of consciousness.</p> <p>Seizure symptoms can vary widely. Some people with epilepsy simply stare blankly for a few seconds during a seizure, while others repeatedly twitch their arms or legs.</p>		
YES	01	Yes
NO	02	No
DK_NA	08	[DO NOT READ] Don't Know / No Answer
REFUSED	09	[DO NOT READ] Refused

EPI_2	EPI_MED_TRF1	
[ALWAYS ASK]		
Have you ever taken medications for seizures?		
YES	01	Yes
NO	02	No
DK_NA	08	[DO NOT READ] Don't Know / No Answer
REFUSED	09	[DO NOT READ] Refused

EPI_3	EPI_CAUS_FEV_TRF1	
[ALWAYS ASK]		
Did anyone ever tell you that you had a seizure or convulsion caused by a high fever when you were a child?		
YES	01	Yes
NO	02	No
DK_NA	08	[DO NOT READ] Don't Know / No Answer
REFUSED	09	[DO NOT READ] Refused

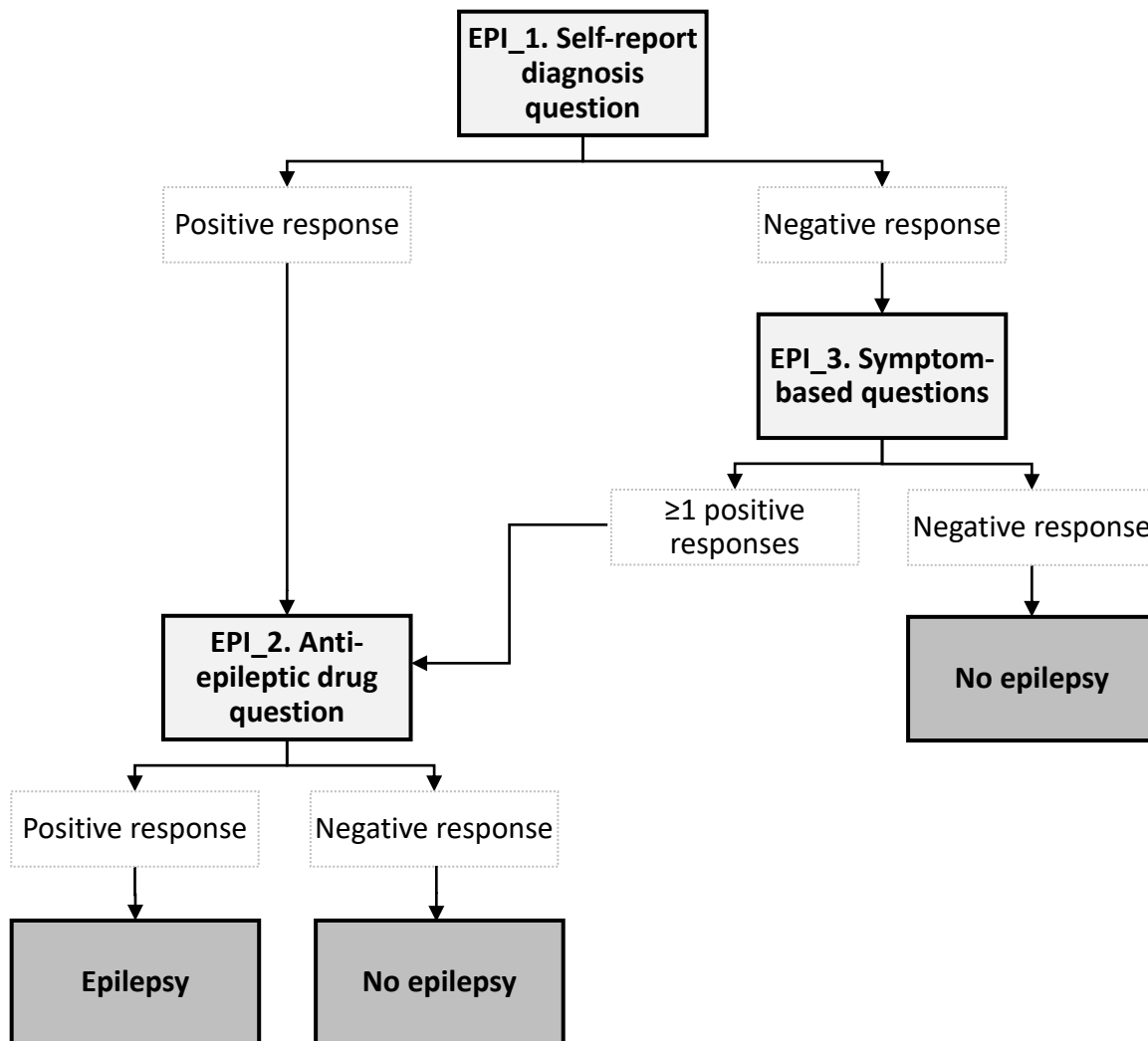
EPI_3b	EPI_CAUS_TRF1				
[ALWAYS ASK]					
[Other than seizure[s] you had because of a high fever], have you ever had, or has anyone ever told you that you had, any of the following...					
INTERVIEWER INSTRUCTION: A YES / NO / DK_NA / REFUSED RESPONSE IS REQUIRED FOR EACH QUESTION IN THE TABLE					
		Yes	No	DK/NA	RF
EPI_CAUS_SEIZ_TRF1	i. A seizure, convulsion, fit or spell under any circumstances?				
EPI_CAUS_TWIT_TRF1	ii. Uncontrolled movements of part or all of your body such as twitching, jerking, shaking or going limp?				
EPI_CAUS_MENT_TRF1	iii. An unexplained change in your mental state or level of awareness; or an episode of "spacing out" that you could not control?				
EPI_CAUS_DREM_TRF1	iv. Did anyone ever tell you that when you were a small child, you would daydream or stare into space more than other children?				
EPI_CAUS_BDMV_TRF1	v. Have you ever noticed any unusual body movements or feelings when exposed to strobe lights, video games, flickering lights, or sun glare?				
EPI_CAUS_JERK_TRF1	vi. Shortly after waking up, either in the morning or after a nap, have you ever noticed uncontrollable jerking or clumsiness, such as dropping things or things suddenly "flying" from your hands?				
EPI_CAUS_SPEL_TRF1	vii. Have you ever had any other type of repeated unusual spells?				

EPI_4a	EPI_EPILSZ_TRF1		
[ASK IF EPI_EVER_TRF1=YES]			
Have you had an epileptic seizure within the last five years?			
YES	01	Yes	
NO	02	No	
DK_NA	08	[DO NOT READ] Don't Know / No Answer	
REFUSED	09	[DO NOT READ] Refused	

EPI_4b	EPI_CURRMED_TRF1		
[ASK IF EPI_EVER_TRF1 = YES]			
Do you currently take medications for seizures?			
YES	01	Yes	
NO	02	No	
DK_NA	08	[DO NOT READ] Don't Know / No Answer	
REFUSED	09	[DO NOT READ] Refused	

**Le même questionnaire a été présenté aux participants faisant partie de la cohorte compréhensive.*

Annexe E. Algorithm e-1*



**Dans l'ÉLCV, les questions EPI_4a et EPI_4b n'ont pas été posées aux participants qui ont répondu par l'affirmative aux questions EPI_1. Par conséquent, nous n'avons pas pu utiliser le questionnaire pour faire la distinction entre les personnes souffrant d'épilepsie active et inactive.*

Annexe F. Approbation éthique



CERSES-20-090-R

Comité d'éthique de la recherche en sciences et en santé (CERSES)

CERTIFICAT D'APPROBATION ÉTHIQUE

Le Comité d'éthique de la recherche en sciences et en santé (CERSES) reconnaît l'approbation éthique datée du 17 juillet 2021 du CÉR du CHUM.

Projet	
Titre du projet	Conséquences imprévues: comprendre le phénomène de vasculopathie chez les adultes âgés atteints d'épilepsie au Canada
Étudiante requérante	Nafiso Hussein , candidate à la maîtrise, ESPUM - Département de médecine sociale et préventive
Sous la direction de:	Mark Keezer, professeur adjoint de clinique, Faculté de médecine - Département de neurosciences, Université de Montréal & Colin Josephson, professeur adjoint, Département de Neurosciences clinique, Université de Calgary.
Coordination du projet:	Véronique Cloutier

Financement	
Organisme	Canadian Frailty Network
Programme	Maîtrise en santé publique (option recherche)
Titre de l'octroi si différent	
Numéro d'octroi	
Chercheur principal	
No de compte	

Approbation reconnue	
Approbation émise par	CÉR du CHUM
Certificat:	19.120

MODALITÉS D'APPLICATION

Tout changement anticipé au protocole de recherche doit être communiqué au Comité qui en évaluera l'impact au chapitre de l'éthique. Toute interruption prématurée du projet ou tout incident grave doit être immédiatement signalé au Comité.

Insaf Salem Fourati
Responsable de l'évaluation éthique continue
Comité d'éthique de la recherche en
sciences et en santé (CERSES)
Université de Montréal

21 août 2020
Date de délivrance

17 juillet 2021
Date de fin de validité

17 juillet 2021
Date du prochain suivi