



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



**Évaluation du risque thrombo-embolique et
du risque hémorragique dans la prise en
charge de la fibrillation auriculaire non
valvulaire**

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur LAHBOUB HAYATE

Née le 21/01/1986 à Sefrou

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Cardiologie

Sous la direction de :

Professeur AKOUDAD HAFID

SESSION JUIN 2016

Liste des abréviations

ACFA	: Arythmie complète par fibrillation auriculaire
ACO	: Anticoagulant oral
AIT	: Accident ischémique transitoire
ALAT	: Alanine aminotransférases
AOD	: Anticoagulant oral directe
ASAT	: Aspartate Amino Transférase
AVC	: Accident vasculaire cérébrale
AVCI	: Accident vasculaire cérébrale ischémique
ACTIVE-W	: Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events – Warfarine
BNP	: B-type natriuretic peptide
BAFTA	: The Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study
CHF	: Congestive heartfailure
CRP	: Créactif protéine
CHA2DS2VASC	: C : congestive heartfailure H : HTA, A : âge, D : diabète, S : Strok, VA : pour atteinte vasculaire, SC : sexe féminin.
ECG	: Electrocardiogramme
ESC	: European Society of Cardiology
FA	: Fibrillation auriculaire
FANV	: Fibrillation auriculaire non valvulaire
HTA	: Hypertension artérielle
HAS-BLED	: H, HTA, A, abnormal renal function, S, strok, B, Bleeding, L, labile INR, E, elderly, D, drogues
INR	: International normalized ratio

TTR : Tim in the Therapeutic Range

SAMe-TT2R2 : S: sex (sexe feminine), A: age, Me, medical history, T, treatment, T tobacco use, R race.

AVK : Antivitamine K

SCA :Syndrome coronaire aigue

Table des matières

INTRODUCTION.....	5
I. Matériel et méthodes	8
1. Critères d'inclusion	8
2. Critères d'exclusion.....	8
3. Objectifs du travail	8
II. Résultats	9
1. Données épidémiologiques.....	9
2. Circonstances de Découverte.....	10
3. Antécédents	11
4. Les facteurs de risques cardiovasculaires.....	12
5. Les signes fonctionnels à l'admission	13
6. Examen clinique à l'admission.....	13
7. L'ECG à l'admission	14
8. Echocardiographie trans-thoracique.....	15
9. Diagnostic de la cardiopathiesous-jacente.....	20
10. Biologie.....	21
11. Score de CHA2DS2-VASc.....	22
12. Score HAS-BLED	23
13. Prise en charge.....	24
14. Evolution hospitalière	31
Notre étude en bref.....	32
DISCUSSION	34
I. Epidémiologie :.....	35
II. Mortalité et morbidités cardiovasculaire liées à la FA	35
III. Facteurs de risques et cardiopathies associées à la FA :.....	36

IV. Classification de la FA :	38
V. Evaluation du risque thromboembolique d'une FA non valvulaire.....	39
1. Détermination du risque thromboembolique	39
2. Score CHA2DS2VASc.....	40
3. Le bénéfice clinique des anticoagulants chez les patients ayant une FANV	43
VI. Evaluation du risque hémorragique des traitements anti-thrombotiques	
lors d'une FA non valvulaire	44
1. Détermination du risque hémorragique	44
2. Score HAS-BLED	45
VII. Prévention des événements thromboemboliques de la FANV.....	47
1. Médicaments antithrombotiques utilisés dans la FANV	47
A. Antivitamines K.....	47
B. Les nouveaux anticoagulants oraux directs	52
2. Stratégie anti-thrombotique dans la prise en charge de la FANV :.....	58
3. Traitement antithrombotique après un SCA ou une angioplastie.....	59
Conclusion.....	62

INTRODUCTION

La fibrillation auriculaire est un trouble du rythme supra-ventriculaire, caractérisé par une activité auriculaire complètement anarchique est désorganisé, à l'origine de plusieurs complications hémodynamiques, rythmiques et thromboemboliques.

La fibrillation auriculaire non valvulaire est un terme ayant apparue dans les essais thérapeutiques qui ont évalués les AOD comparativement aux AVK, et dont la définition a été différente, la définition de la FA non valvulaire présentée dans les recommandations américaines de 2014, est toute FA survenant en l'absence de rétrécissement mitral rhumatismal et/ou de prothèse valvulaire cardiaque, mécanique ou bioprothèse, et/ou de réparation valvulaire mitrale.

La stratégie de prise en charge antithrombotique est basé sur l'évaluation du risque thromboembolique de la FANV et du risque hémorragique lié aux médicaments anticoagulants.

L'indication de l'anticoagulation et le choix du médicament est basé sur le rapport bénéfice/risque de ce dernier.

Une étude menée au service de cardiologie chez 137 patients porteurs de FANV, ayant pour but d'évaluer le risque thromboembolique et le risque hémorragique chez ces patients, et la stratégie de prise en charge anti-thrombotique chez ces patients.

I. Matériel et méthodes

Notre travail est une étude rétrospective réalisée au service de cardiologie du CHU Hassan II de Fès, entre Mai 2014 et Mai 2016, ayant inclus 137 patients.

1. Critères d'inclusion

- L'âge supérieur ou égal à 15 ans.
- Patients présentant une FANV, soit à leur admission ou, au cours de leur hospitalisation.

2. Critères d'exclusion

- Patients porteurs d'une valvulopathie modérée ou sévère.
- Patients porteurs d'une prothèse valvulaire.

3. Objectifs du travail

- Epidémiologie de la FA non valvulaire.
- Evaluer le risque thromboembolique de la FA non valvulaire.
- Evaluer le risque hémorragique des traitements anti-thrombotiques prescrits au cours d'une FA non valvulaire.
- Analyser la stratégie anti-thrombotique dans la prise en charge de la FA non valvulaire.

II. Résultats

1. Données épidémiologiques

➤ Répartition selon l'âge

Dans notre travail, la moyenne d'âge des patients est de 69 ans, avec des extrêmes entre 35 ans et 96 ans, 68 % des patients ont un âge supérieur à 65 ans.

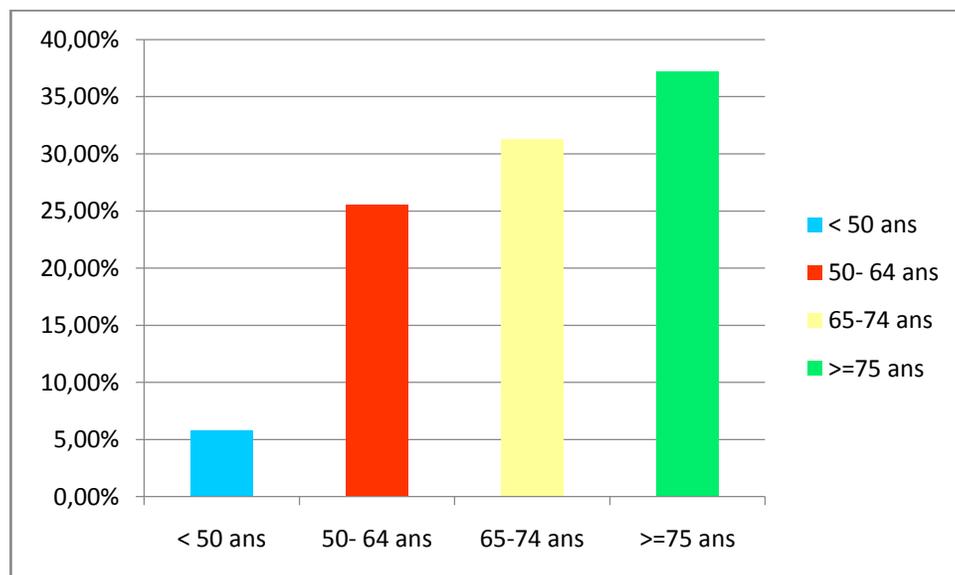


Figure 1 : Répartition selon l'âge

➤ Répartition selon le sexe

Dans notre travail on note une prédominance féminine avec un sexe ratio à 0.85.

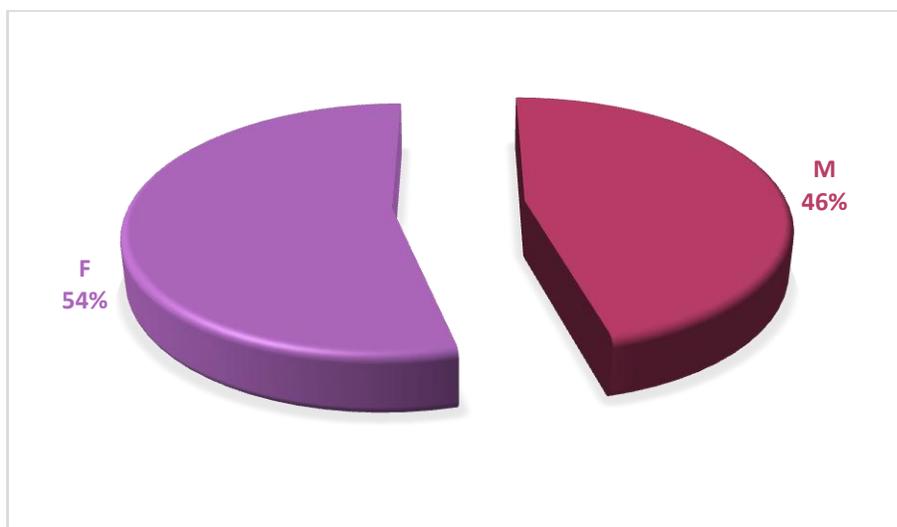


Figure 2 : Répartition selon le sexe

2. Circonstances de Découverte

La dyspnée et la douleur thoracique sont les signes fonctionnels les plus fréquemment rapportés par les patients.

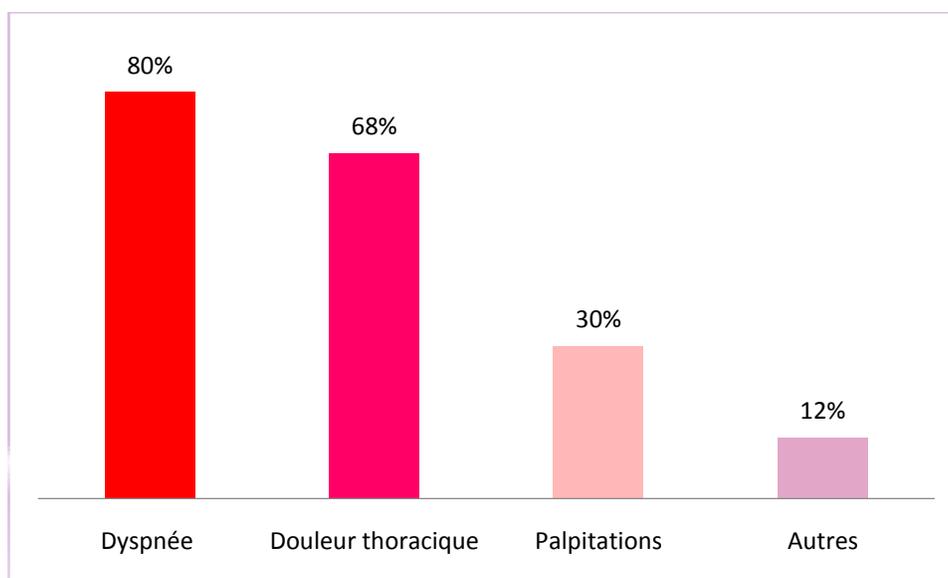


Figure 3: Circonstances de Découverte

3. Antécédents

19% des patients seulement sont déjà suivis pour une cardiopathie. Il s'agit de la cardiopathie ischémique dans environ la moitié des cas. Une dysthyroïdie est connue dans 3.6%.

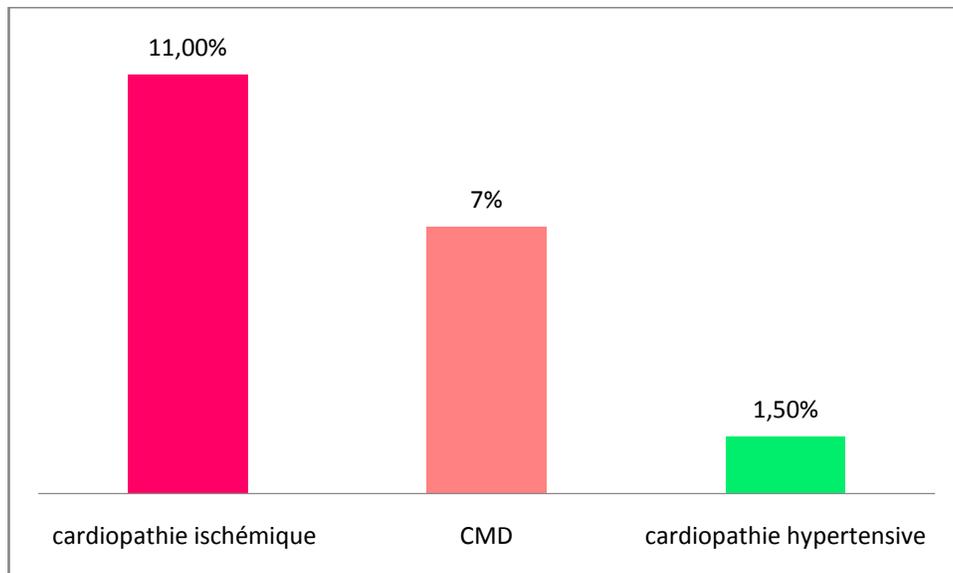


Figure 4: Antécédents cardiaques

➤ Prises médicamenteuses avant la découverte de la FA

Environ un tiers des patients (34,3%) étaient sous traitement anti-thrombotique (AVK ou aspirine) avant l'hospitalisation. 60% des patients étaient sous traitement anti-hypertenseur dont la moitié sous inhibiteurs du SRAA. Un médicament anti-arythmique ou bradycardisant était déjà prescrit dans 23% des cas.

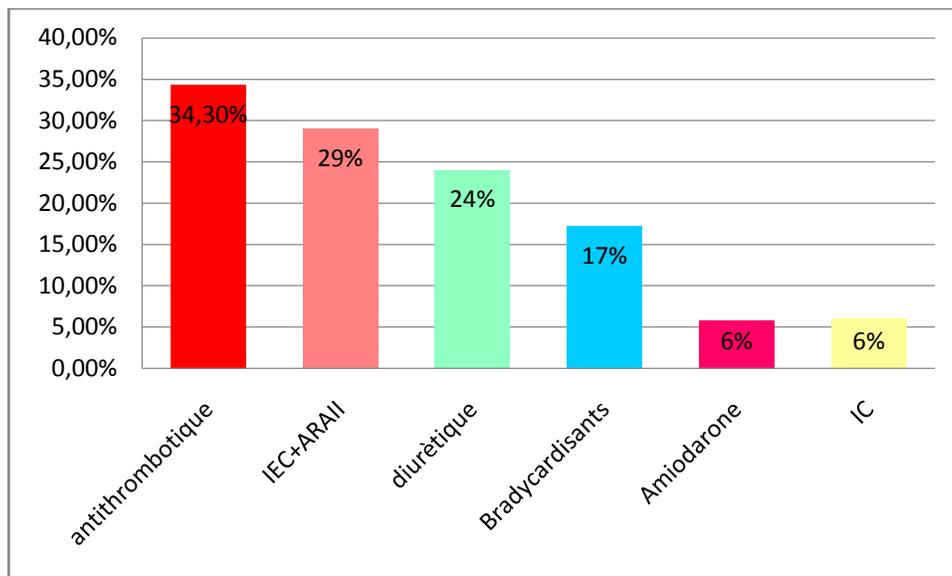


Figure 5: Prises médicamenteuses avant la découverte de la FA

4. Les facteurs de risques cardiovasculaires

Dans notre travail, les facteurs de risques cardiovasculaires les plus retrouvés sont l'hypertension artérielle dans la moitié des cas (49.6%) et le diabète dans 43.7%.

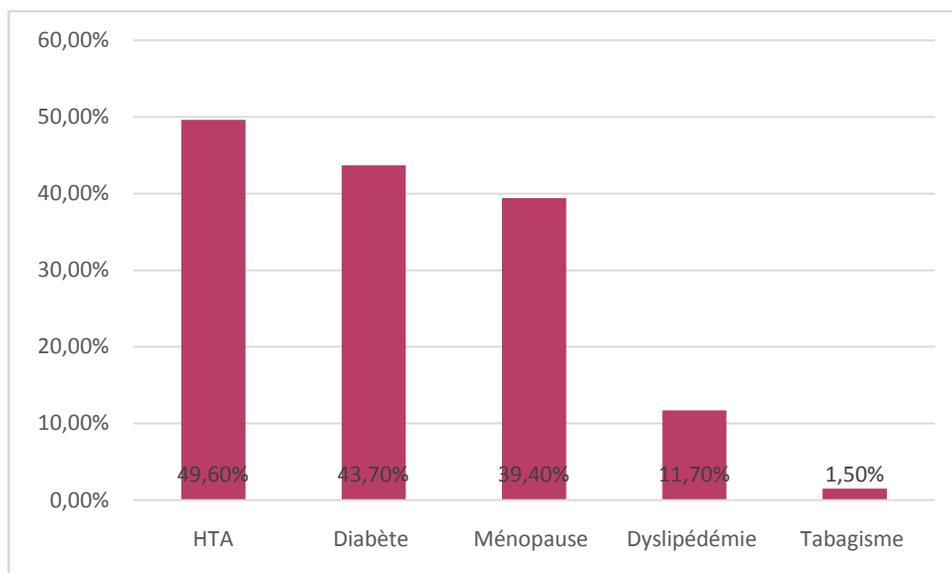


Figure 6: Facteurs de risque cardio-vasculaires

5. Les signes fonctionnels à l'admission

Dans notre travail, 81,7% des patients ont consulté pour une dyspnée (classe IV dans plus de la moitié de cas). Une douleur thoracique est rapportée dans 67.2% des cas. Les palpitations ne sont retrouvées que chez 40.2% des patients. Elles sont paroxystiques dans 28.5% des cas.

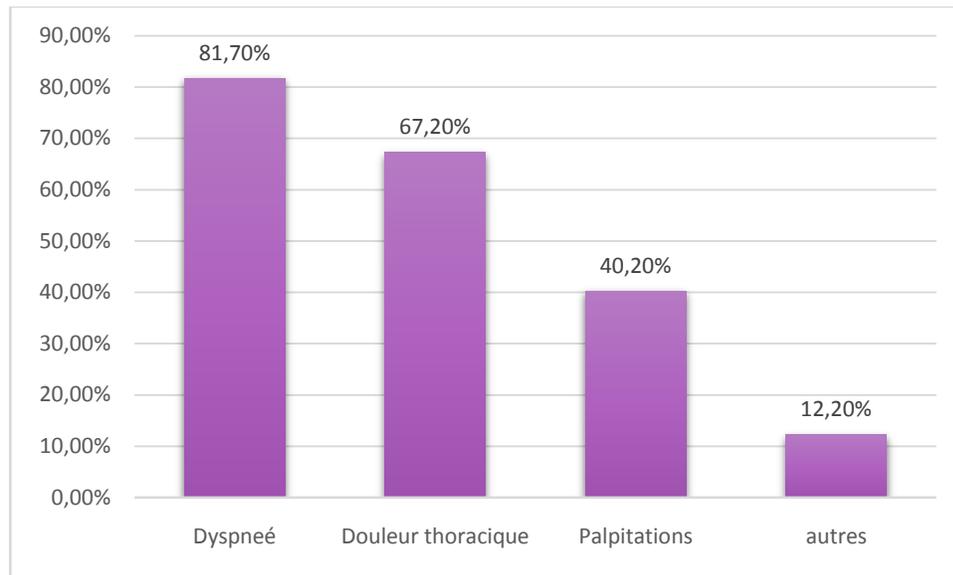


Figure 7 : Les signes fonctionnels à l'admission

6. Examen clinique à l'admission

Dans notre étude, 32% des patients sont obèses et 33% sont en surpoids. A leur admission, 39.4% des patients présentaient des signes d'insuffisance cardiaque droite, 2.2% avaient un souffle cardiaque à l'auscultation et 2.2% présentaient un goitre.

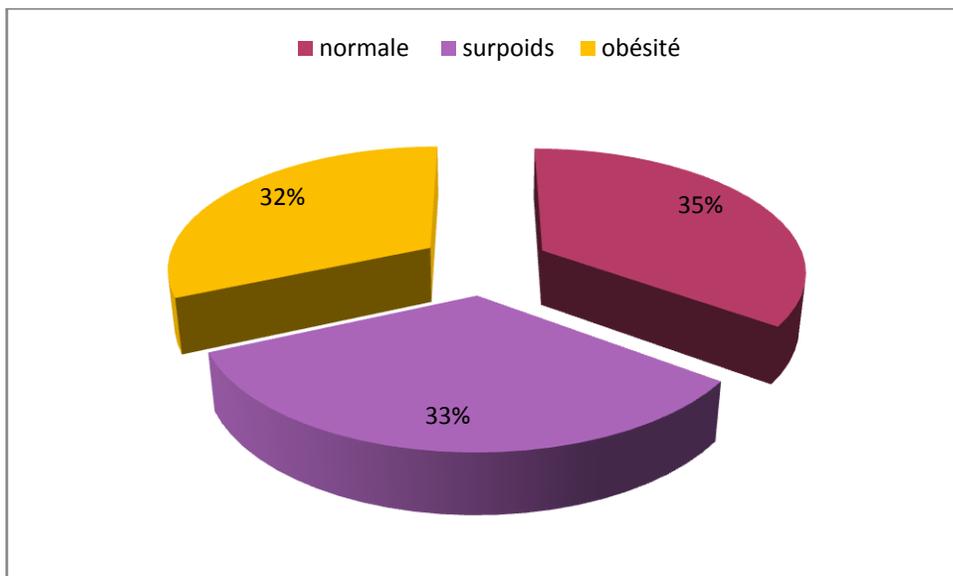


Figure 8: La répartition des patients en fonction de l'IMC

7. L'ECG à l'admission

La fréquence cardiaque moyenne retrouvée dans notre travail est de 112 cpm, la fréquence cardiaque minimale est de 30 cpm et la fréquence cardiaque maximale est de 200 cpm. Une HVG est retrouvée dans 7,3% des cas. Une HVD est notée dans 3,6% des cas. Les troubles de la repolarisation sont présents chez 73.7% des patients.

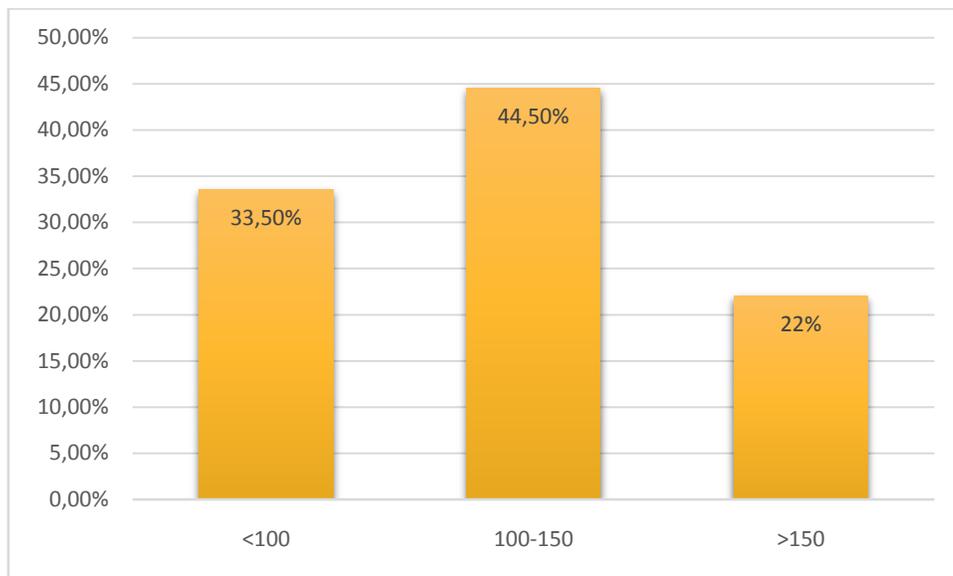


Figure 9: La FC à l'admission

8. Echocardiographie trans-thoracique

Tous les patients ont bénéficié d'une échocardiographie trans-thoracique à la recherche notamment d'une cardiopathie sous-jacente.

➤ Paramètres de l'oreillette gauche

On a mesuré le diamètre antéro-postérieur en incidence parasternale gauche et la surface de l'oreillette gauche en incidence apicale 4 cavités. Ces mesures ont été effectuées chez 133 patients : plus des deux tiers des patients avaient une OG dilatée.

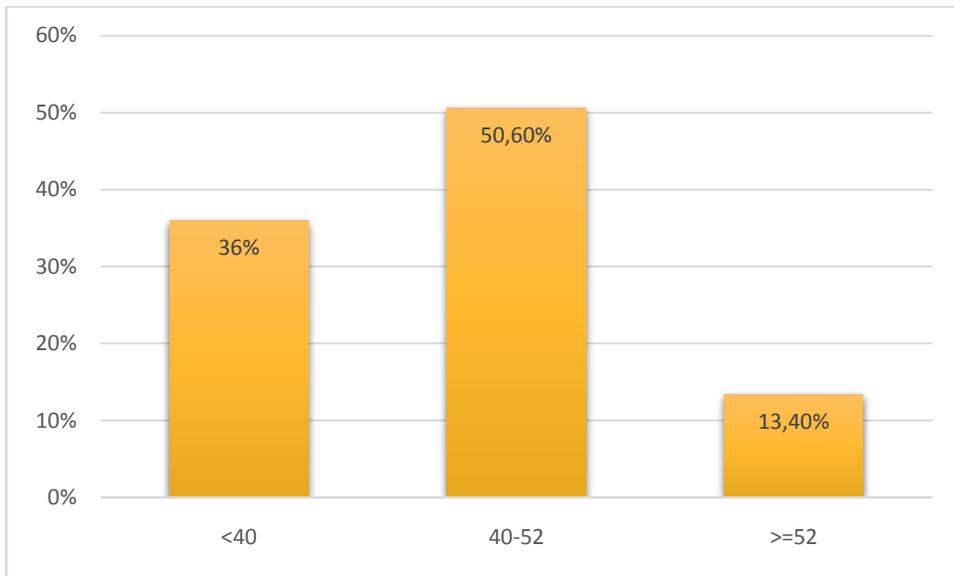


Figure 10 : Diamètre antéro-postérieur de l'OG

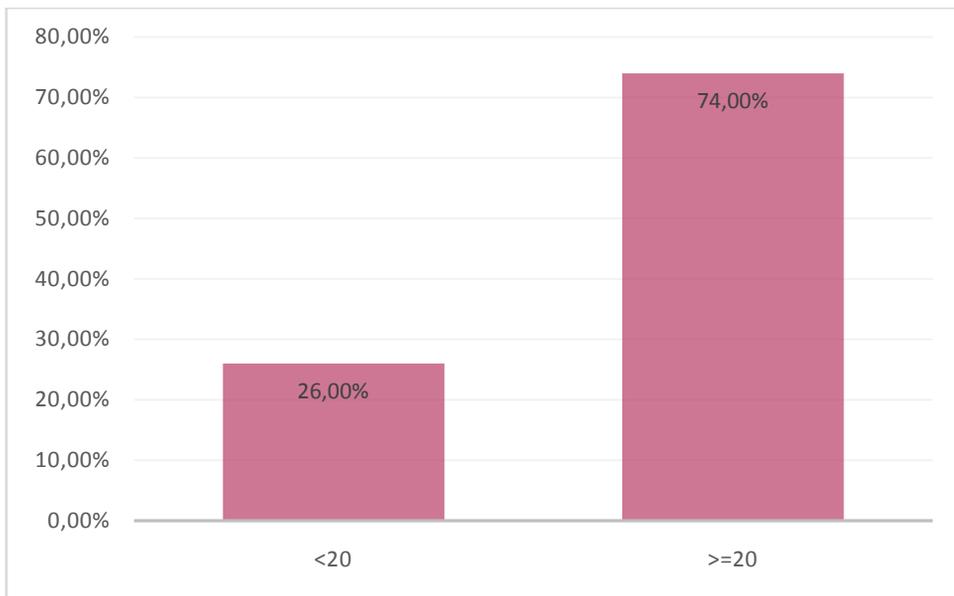


Figure 11 : Surface de l'OG

➤ Paramètres du ventricule gauche

On a mesuré les diamètres et la fraction d'éjection du VG. Le VG est dilaté chez 22% des patients (DTD >56 mm). La fraction d'éjection est basse (< 50%) dans 46% des cas.

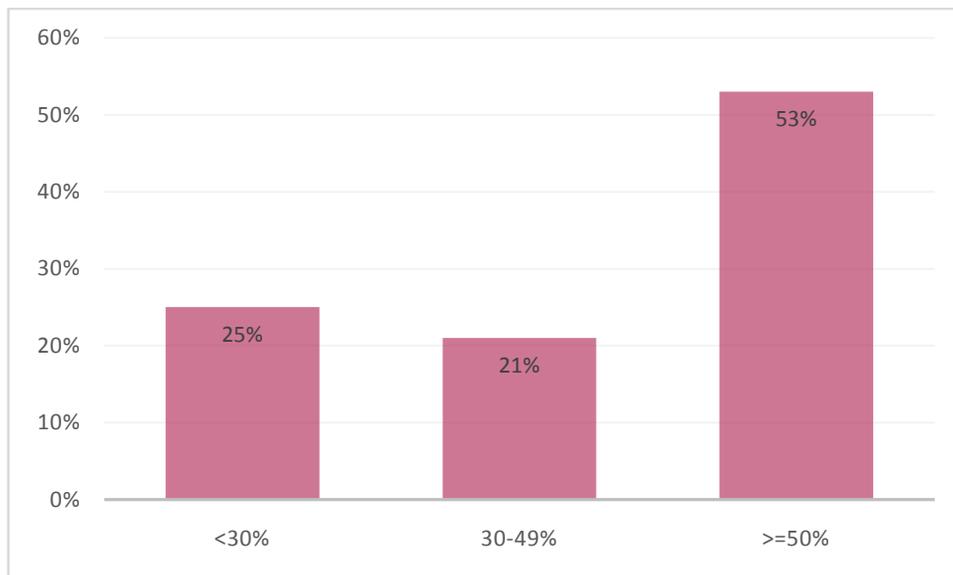


Figure 12: Evaluation de la FEVG

➤ Evaluation de la fonction diastolique VG

Nous avons analysé l'aspect du flux mitral notamment le rapport E/A et le Doppler tissulaire pour mesurer le rapport E/E'. Cette analyse a révélé une dysfonction diastolique dans la moitié des cas.

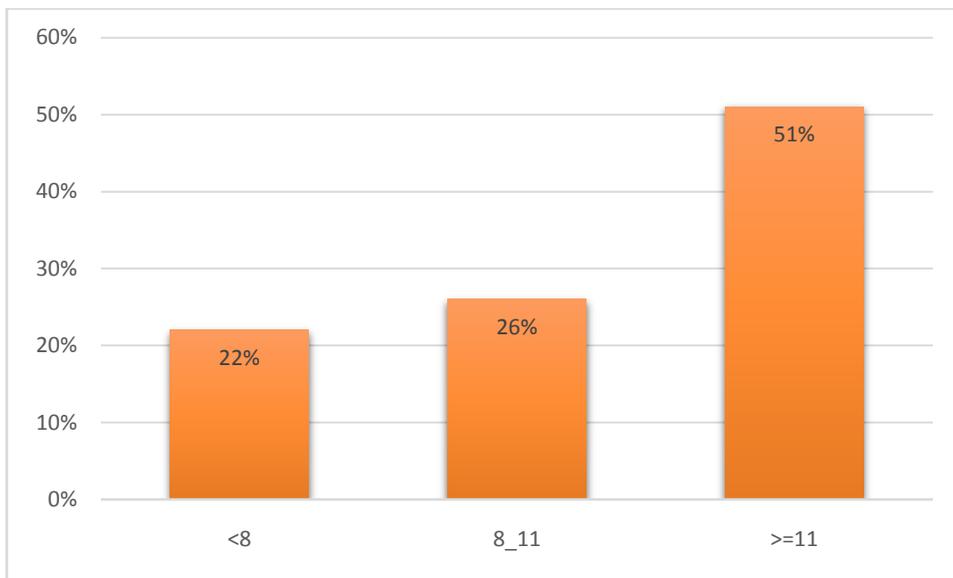


Figure 13: Rapport E/E' en cas de FA

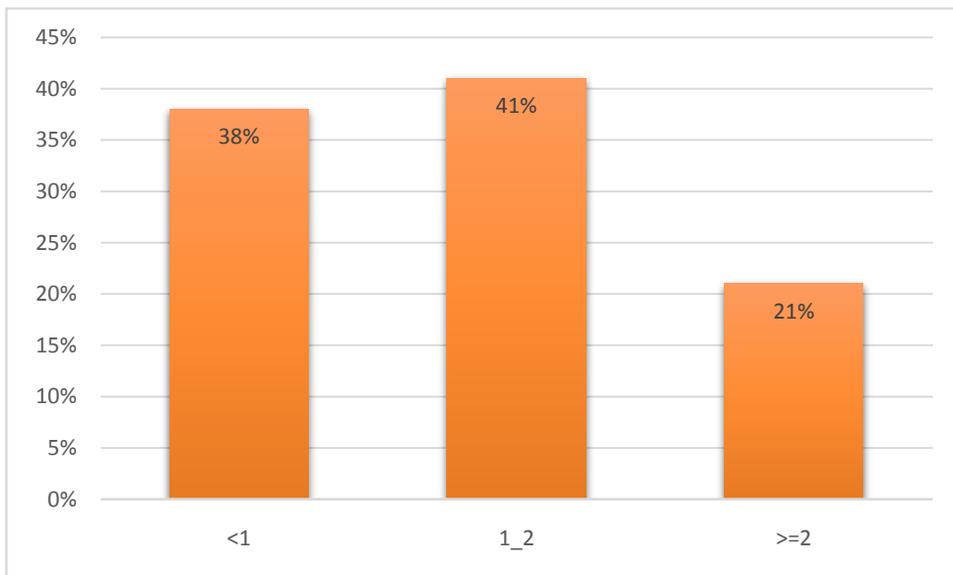


Figure 14: Rapport E/A (en rythme sinusal)

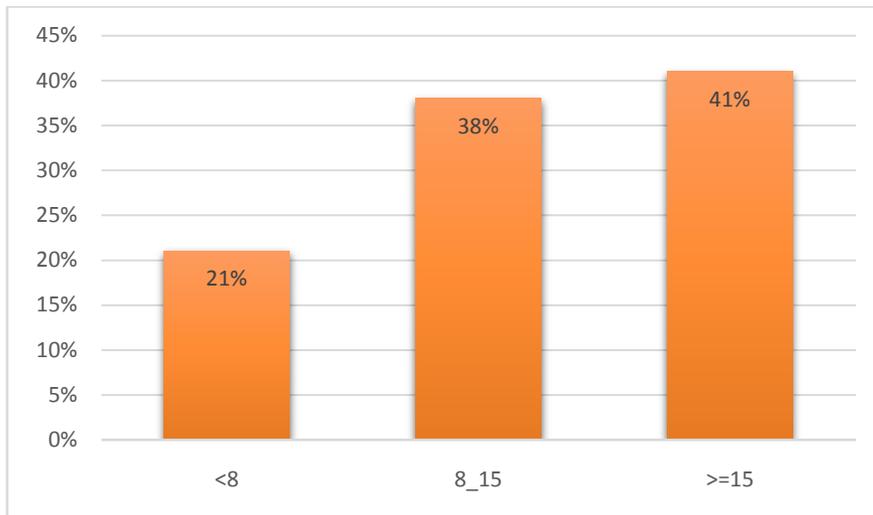


Figure 15: Rapport E/E' en rythme sinusal

➤ **Mesure de la pression artérielle pulmonaire systolique**

On note la présence d'une HTAP chez 59.1% des patients. La pression artérielle pulmonaire systolique est mesurée à partir du flux d'IT au Doppler continu.

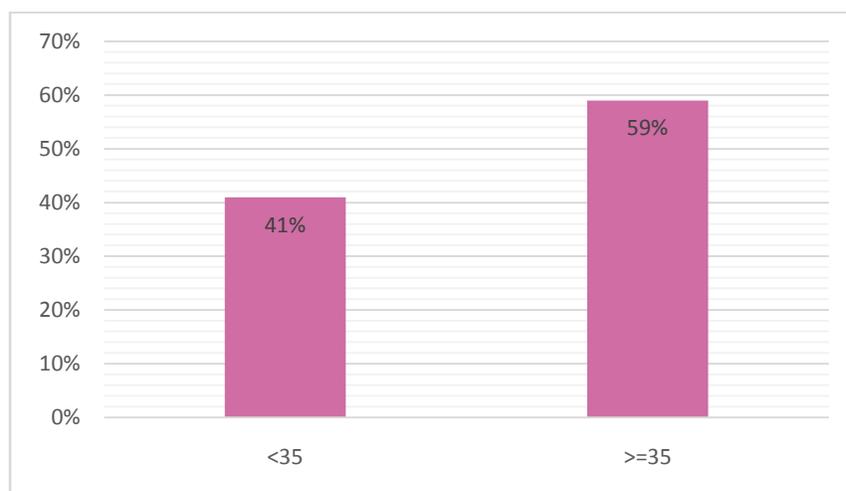


Figure 16: Evaluation de la PAPs

9. Diagnostic de la cardiopathie sous-jacente

Dans notre travail, la cardiopathie sous-jacente la plus fréquente est la cardiopathie ischémique dans 65% des cas suivie par la cardiopathie hypertensive dans 15% des cas. A noter également que 50% des malades sont hypertendus. Les autres cardiopathies sont les cardiomyopathies dilatées dans 12% des cas et plus rarement les cardiomyopathies restrictives et la cardiomyopathie hypertrophique. Les autres causes sont représentées par les cœurs pulmonaires chroniques dans 2.2%, les péricardites dans 1.7% des cas et l'embolie pulmonaire dans 0.7% des cas. Enfin, on a retenu le diagnostic de FA sur cœur sain dans 1.5% des cas.

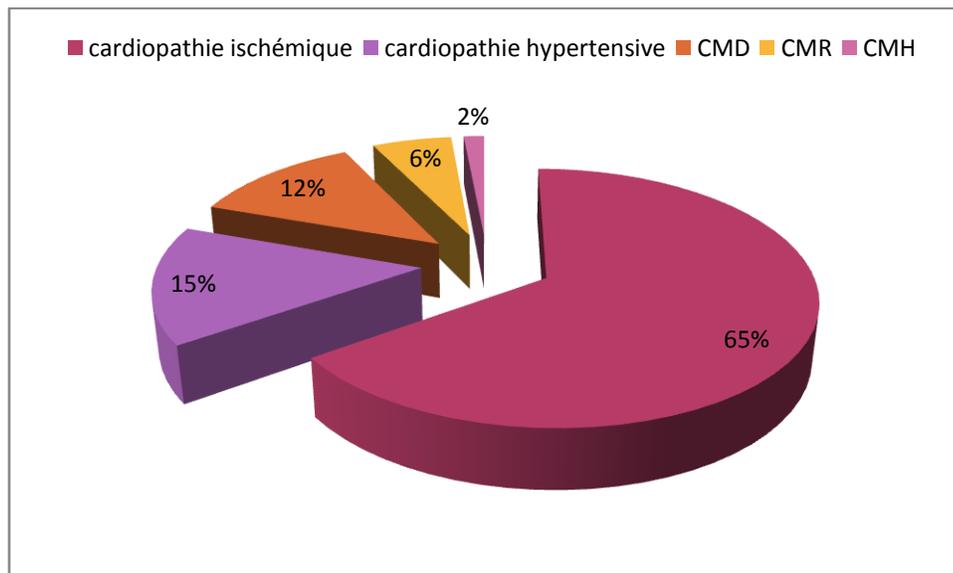


Figure 17: La cardiopathie sous-jacente

10. Biologie

➤ Bilan thyroïdien

La TSHus a été dosée chez 115 des patients (84%). Elle était basse chez 12% des patients.

➤ La fonction rénale

En se basant sur la mesure de la clairance de la créatinine, 41% des patients présentaient une insuffisance rénale qui était sévère dans 10% des cas.

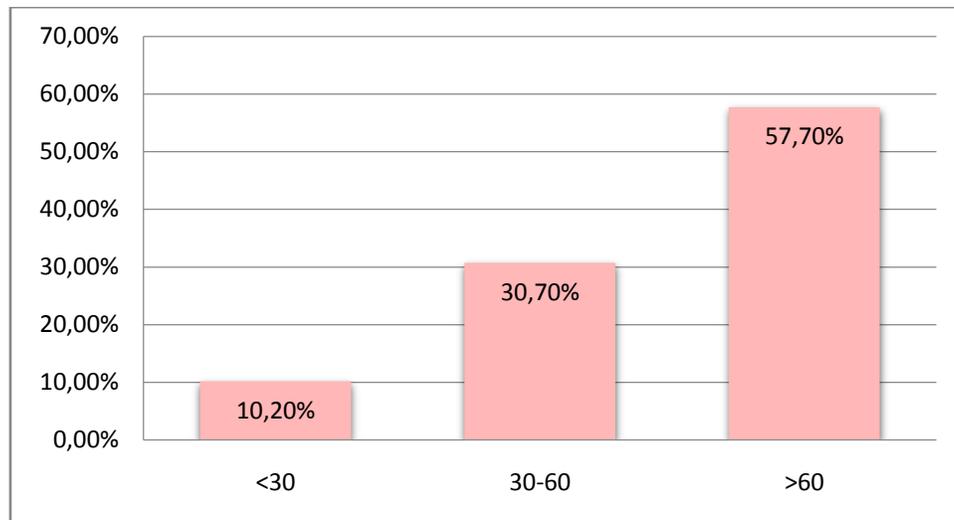


Figure18: clairance de la créatinine

➤ La kaliémie

La majorité des patients avaient un taux normal de kaliémie à leur admission.

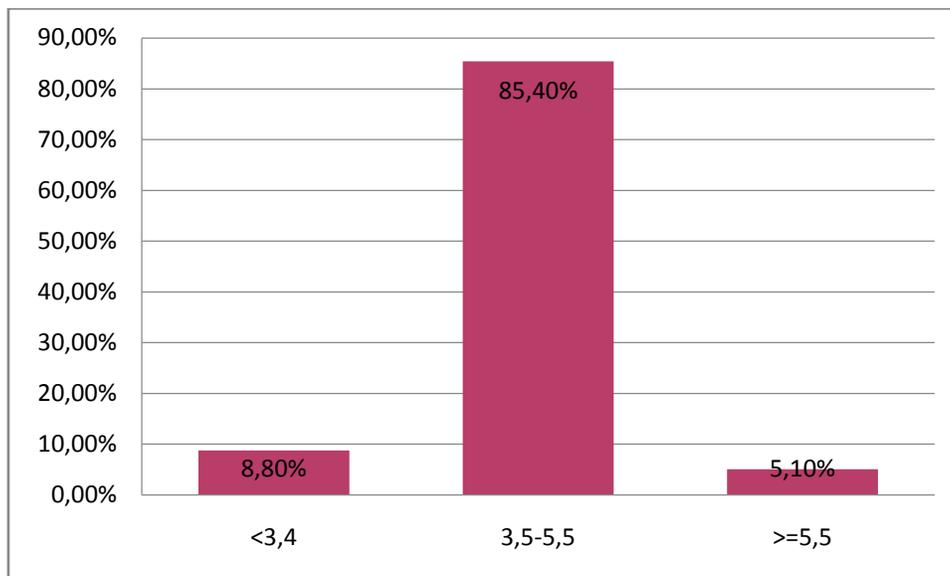


Figure 19 : la valeur de la kaliémie à l'admission

11. Score de CHA2DS2-VASc

Dans notre travail, la majorité des patients ont un risque d'accident thromboembolique élevé avec un score supérieur ou égal à 3 chez les femmes dans 79% et supérieur ou égal à 2 chez les hommes dans 92%.

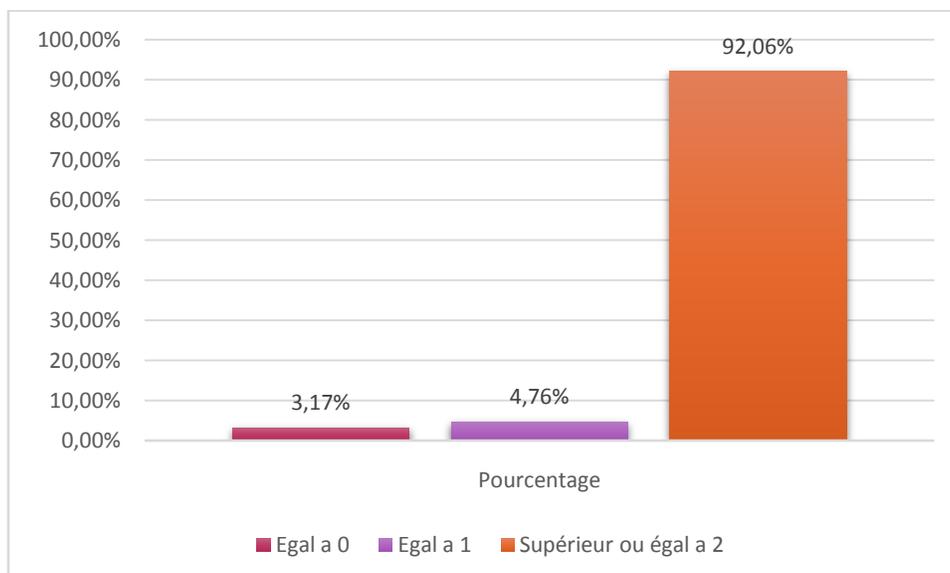


Figure 20: Score CHA2DS2-VASc chez les hommes

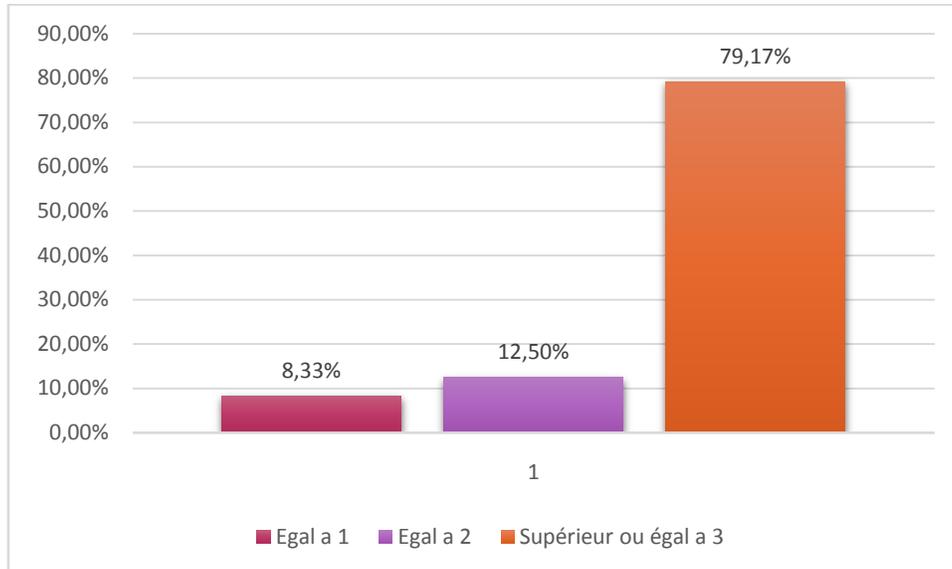


Figure 21: Score CHA2DS2-VASc chez les femmes

12. Score HAS-BLED

70.3% des patients ont un risque hémorragique lié à au traitement anti-thrombotique faible à modéré avec un score HAS-BLED entre 0 et 2.

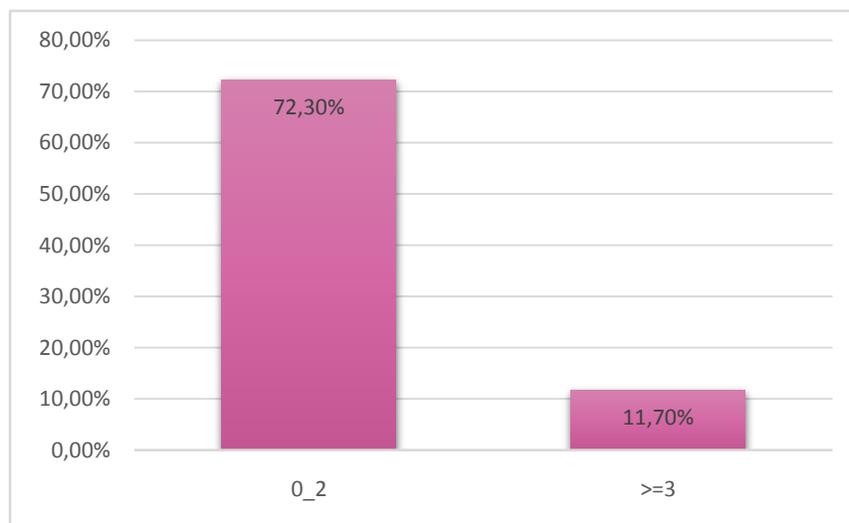


Figure 22: Score HAS-BLED

13. Prise en charge

➤ **Stratégie de régularisation ou de ralentissement de la fréquence cardiaque ?**

Le contrôle de la fréquence cardiaque est la stratégie la plus adoptée dans notre travail (84% des cas). Les médicaments les plus utilisés pour ralentir la fréquence cardiaque sont les bêtabloquants dans 76.1% des cas puis l'amiodarone dans 19.5% des cas.

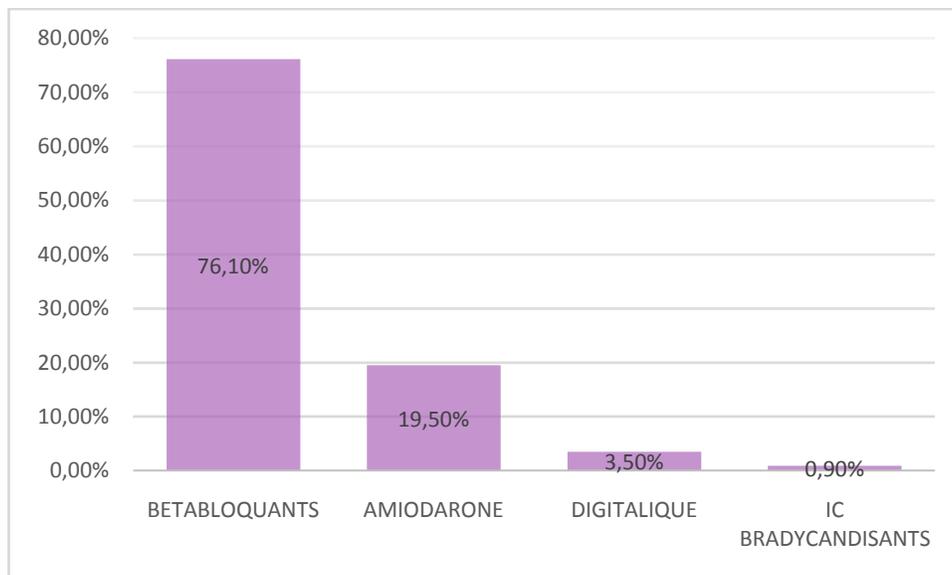


Figure 23: Médicaments utilisés pour ralentir la FC

➤ **Stratégie anti-thrombotique**

Au cours de leur hospitalisation, 77% des patients ont été mis sous anti-coagulation par voie parentérale. Les héparines de bas poids moléculaires sont les plus utilisées (88% des cas).

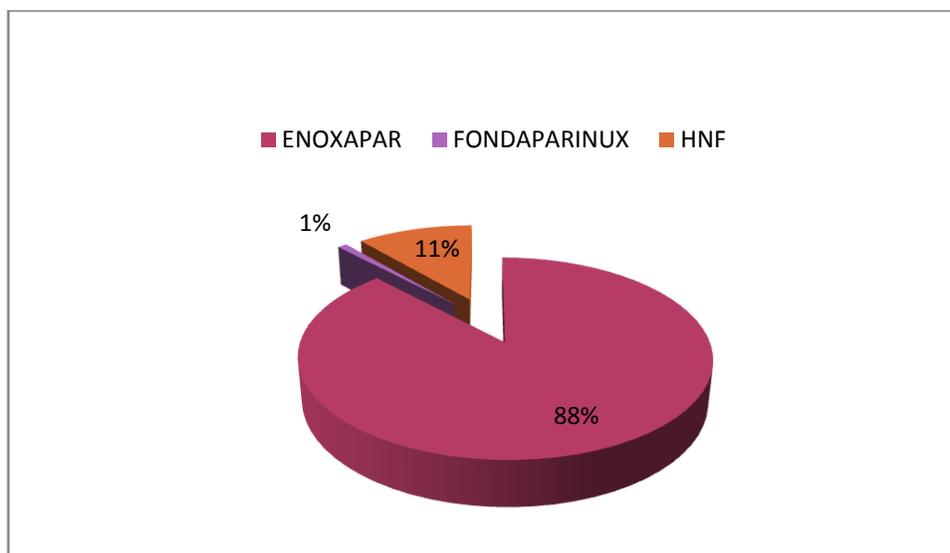


Figure 24: Le type d'héparine utilisée chez les patients

A leur sortie du service, 93% des patients ont été mis sous traitement anti-thrombotique par voie orale : traitement antiplaquettaire et/ou traitement anticoagulant oral. Les AVK sont prescrits dans 74% des cas : l'Acénocoumarol est la molécule prescrite chez tous les patients. Cette molécule est associée à l'aspirine dans 24,4% des cas. Seulement 2.3%, ont été mis sous AOD (le Rivaroxaban). Environ un quart des malades sont mis sous traitement anti-plaquettaire (Aspirine seule ou bithérapie Aspirine + Clopidogrel).

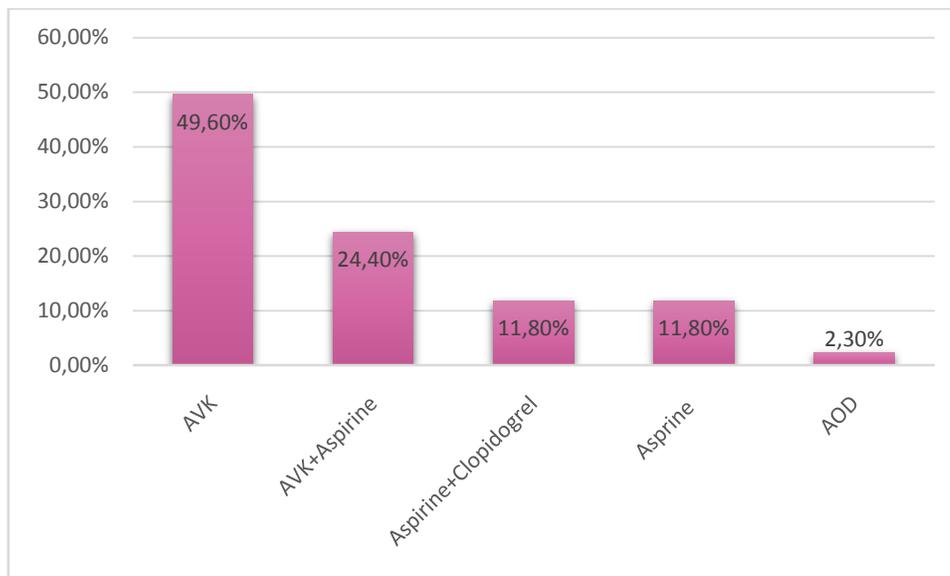


Figure 25: Le traitement anti-thrombotique par voie orale

➤ Dose de l'AVK et INR à la sortie

La dose moyenne de l'Acénocoumarol à la sortie des patients est en moyenne de 1.71 mg par jour, avec des extrêmes entre 1 et 4 mg par jour. L'INR à la sortie n'est précisé sur le dossier médical que chez 68 malades : seulement 22% de ces malades ont un INR dans la fourchette thérapeutique soit entre 2 et 3.

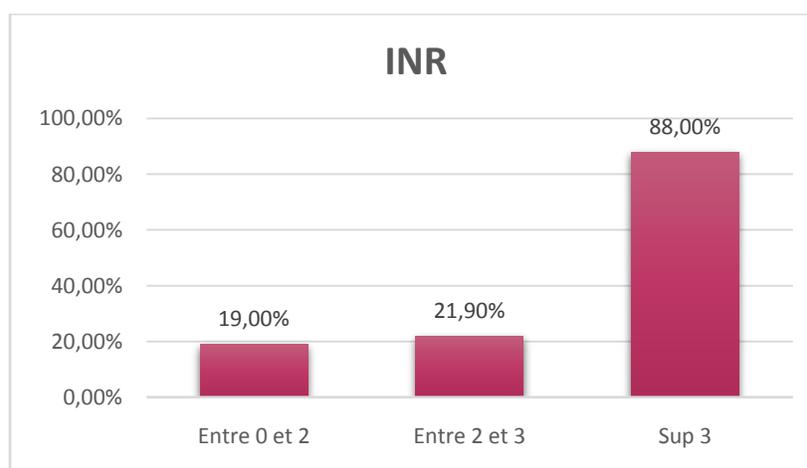


Figure 26: INR à la sortie

- **Corrélation entre la stratégie anti-thrombotique et le score CHA2DS2-VASc, le score HAS-BLED**
- a. **Patients mis sous Aspirine**

Dans notre travail, les patients ayant reçu l'Aspirine ont :

- un risque hémorragique faible à modérée dans 75% des cas (score HASBLED entre 0 et 2) et un risque hémorragique élevé dans 25% des cas (score supérieur ou égale à 3).
- Un risque thrombo-embolique élevé dans la majorité des cas avec un score CHA2DS2-VASc ≥ 2 chez les hommes dans 96% des cas et un score ≥ 3 chez les femmes dans 85% des cas.

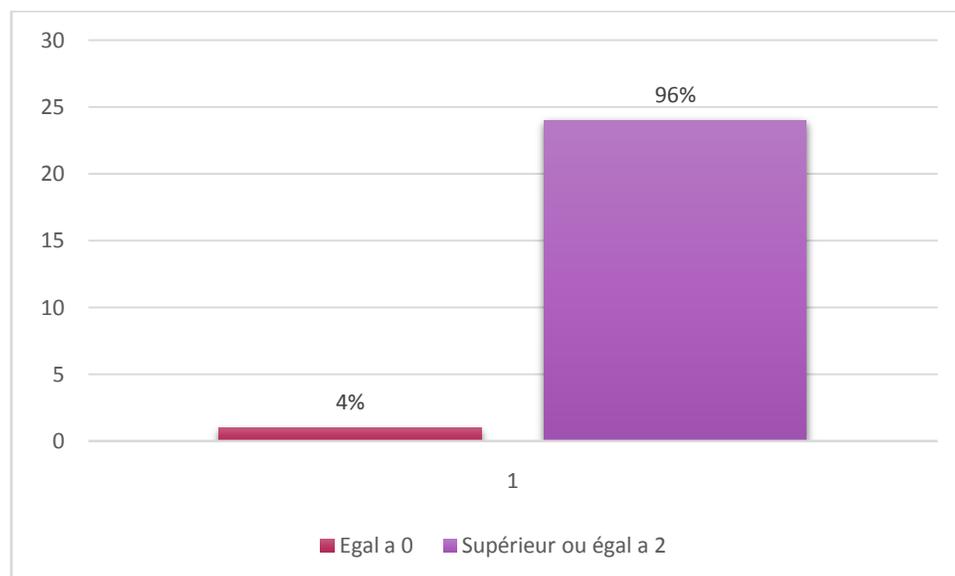


Figure 27: Score CHA2DS2-VASc chez les hommes mis sous Aspirine

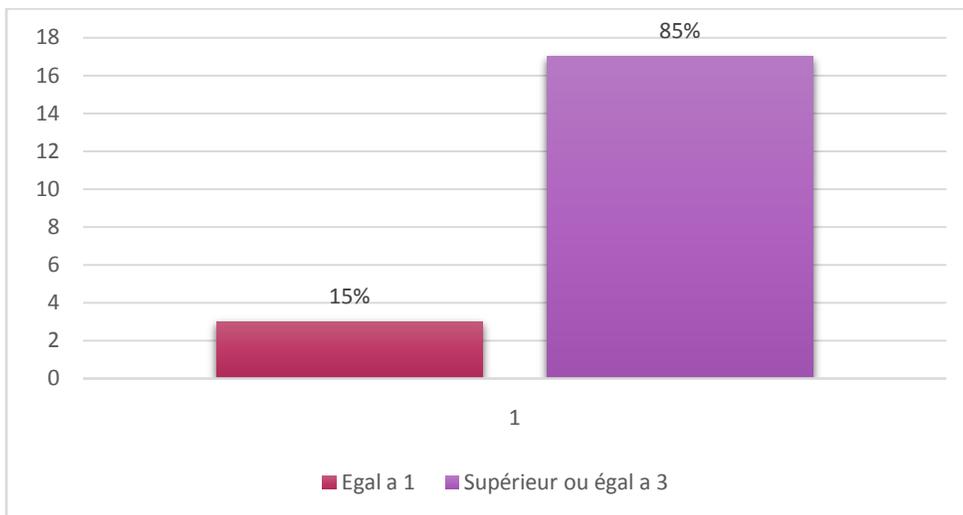


Figure 28: CHA2DS2-VASc chez les femmes mise sous Aspirine

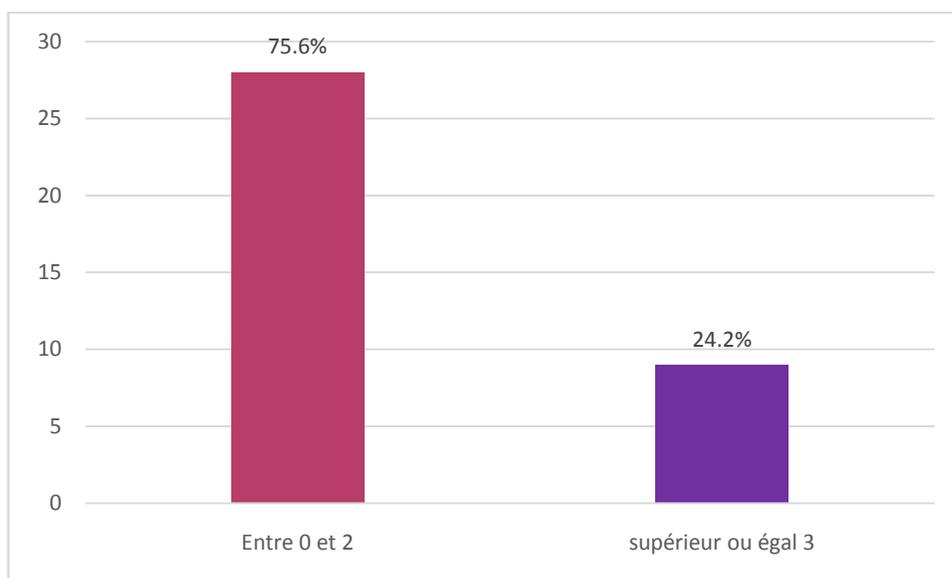


Figure 29: Score HAS-BLED chez les patients ayant reçu l'Aspirine

b. Patients mis sous AVK

Dans notre travail, les patients ayant reçu l'Aspirine ont :

- Un Risque hémorragique faible à intermédiaire dans 87.6% des cas, et un risque hémorragique élevé dans 12.3% des cas.
- Unrisque thrombo-embolique élevé avec un score CHA2DS2-VASc ≥ 2 chez les hommes dans 95.5% et un score ≥ 3 chez les femmes dans 76.8%.
- Unrisque thrombo-embolique intermédiaire avec un score CHA2DS2-VASc à 1 chez les hommes dans 4.5% et un score à 2 chez les femmes dans 10.7%.
- Unrisque thrombo-embolique faible avec un score CHA2DS2-VASc à 1 chez les femmes dans 1.7%.

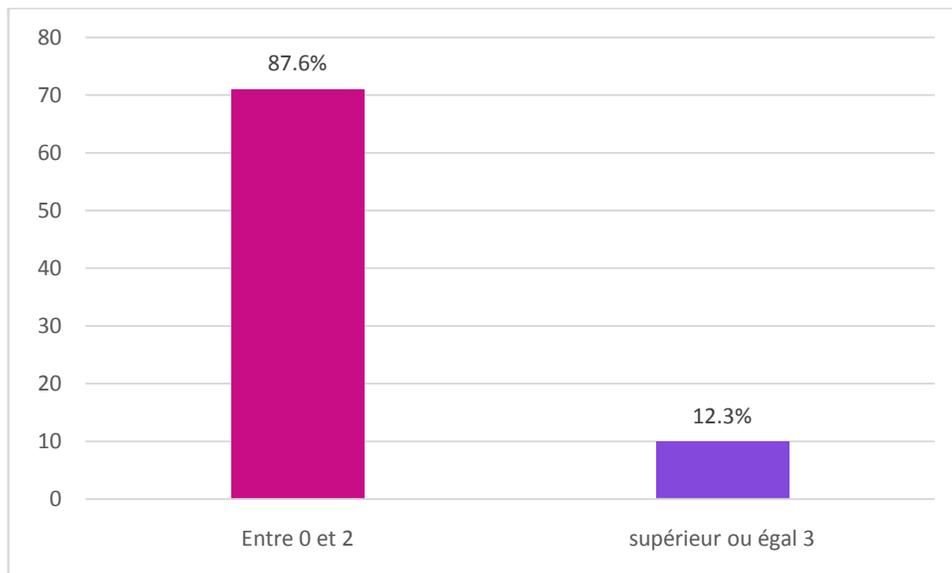


Figure 31: Score HAS-BLED chez les patients ayant reçu l'AVK

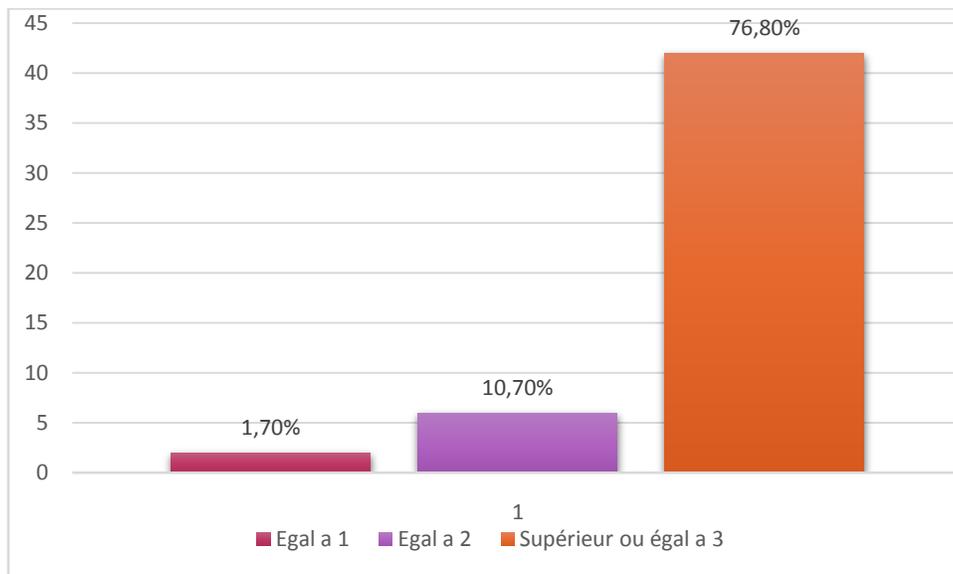


Figure 32: Score CHA2DS2-VASc chez les femmes ayant reçu l'AVK

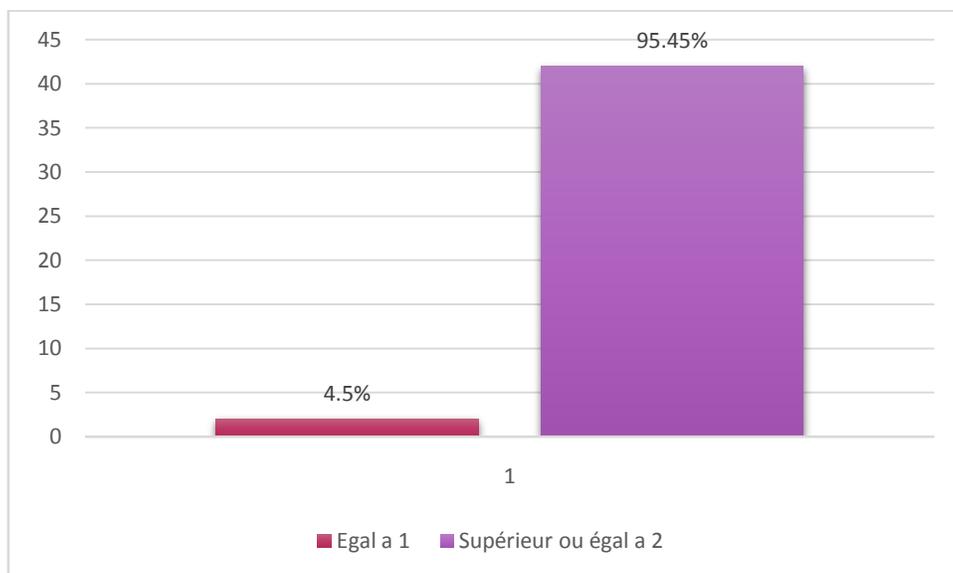


Figure 33: Score CHA2DS2-VASc chez les hommes ayant reçu l'AVK

14. Evolution hospitalière

➤ Evolution de la FA

Au cours de l'hospitalisation, la FA a évolué sur un mode paroxystique chez 44.5% des patients.

➤ Durée d'hospitalisation

La durée moyenne de l'hospitalisation est de 8 jours avec des extrêmes allant d'une journée à 39 jours.

➤ Les événements intra-hospitaliers

La mortalité intra-hospitalière est de 5 %. L'âge moyen des patients décédés est de 70 ans. La majorité de ces patients ont été admis dans un tableau d'insuffisance cardiaque et/ou de syndrome coronaire aigu. Ils avaient une altération de la fonction systolique dans 85% des cas. L'AVCI est survenu chez une seule patiente.

Notre étude en bref

- Entre Mai 2014 et Mai 2016, 137 patients ont présenté une FA considérée non valvulaire, à l'admission ou au cours de l'hospitalisation.
- L'âge moyen des patients est de 69 ans.
- L'HTA est le facteur de risque le plus fréquent : 50% des patients.
- La moitié des malades ont une dysfonction systolique du ventricule gauche.
- L'oreille gauche est dilatée dans 2/3 des cas.
- La fonction diastolique est altérée dans la moitié des cas.
- 59% des patients ont une hypertension artérielle pulmonaire.
- La cardiopathie sous-jacente est prédominée par la cardiopathie ischémique (65% des cas). Ces malades sont hospitalisés dans un tableau d'insuffisance cardiaque ou de syndrome coronaire aigu.
- La majorité des patients ont un risque thromboembolique élevé, avec un score CHA₂DS₂VASc ≥ 2 chez 92% des hommes et ≥ 3 chez 79% des femmes.

- La majorité des patients ont un risque hémorragique faible à intermédiaire, avec un score HAS-BLED entre 0 et 2 chez 72% des patients.
- L'AVK est l'anticoagulant le plus prescrit, chez 74% des patients.
- L'AOD n'est prescrit que chez 2.3% des patients.
- L'Aspirine seule ou en association avec le Clopidogrel est prescrite chez 23% des patients.
- La mortalité intra-hospitalière est de 5%.

DISCUSSION

I. Epidémiologie :

La FA est un trouble de rythme fréquent, une étude américaine a estimé qu'en 2010, le nombre de personnes porteurs de FA dans le monde entier est de 20.9 millions d'hommes et 12.6 millions de femmes [1]. C'est un trouble du rythme plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, avec un sexe ratio de 1.6 [1].

La prévalence de la FA augmente avec l'âge, elle est inférieure à 0.5% avant l'âge de 40ans, augmente à 5% après l'âge de 65ans, et à 10% après l'âge de 80ans [3]. La prévalence de la FA non valvulaire est de 1 à 2% dans la population générale [2].

Dans notre série, les patients sont âgés, en moyenne 69 ans, avec une prédominance féminine (sexe ratio à 0.85).

II. Mortalité et morbidités cardiovasculaire liées à la FA

La FA est associée à une morbi-mortalité cardiovasculaire élevée, en effet, les études ont montré qu'elle est associée à une augmentation du risque de mortalité, toutes causes confondues, 2 fois chez la femme et 1.5 fois chez l'homme [4,5]. La morbidité de la FA est importante, en rapport avec une insuffisance cardiaque, un AVC [6,7], une détérioration des capacités cognitives, et des lésions de la substance blanche au niveau

cérébrale [8], enfin 10% à 40% des patients atteints de FA sont hospitalisés chaque année [9]. Elle est également associée une altération de la qualité de vie et une augmentation du coût de la santé [10].

Dans notre série, la mortalité intra-hospitalière est de 5%. La majorité de ces patients ont été admis dans un tableau d'insuffisance cardiaque et ou de syndrome coronaire aigu. Ils avaient une altération de la fonction systolique dans 85% des cas.

III. Facteurs de risques et cardiopathies associées à la FA :

De multiples facteurs de risque cliniques, électrocardiographiques, écho-cardiographiques et des marqueurs biochimiques sont associés à un risque accru de développer une FA [34], La connaissance de ces facteurs et leur gestion constitue un volet important pour une prise en charge optimale des patients porteurs de FA. Le tableau ci-dessous illustre l'ensemble de ces facteurs.

Tableau 1 : Facteurs cliniques associés à la FA

Facteurs de risques et cardiopathies	ECG	Echocardiographiques	Biomarqueurs
Age avancé HTA Diabète Obésité Tabagisme Abus d'alcool Insuffisance cardiaque Infarctus du myocarde Cardiomyopathies Hyperthyroïdie Apnée de sommeil Broncho-pneumopathie obstructive Chirurgie cardio-thoracique Insuffisance rénale Variations génétiques Histoire familiale Ethnie caucasien Exercice physique	Hypertrophie ventriculaire gauche	Dilatation de l'oreillette gauche Hypertrophie du ventricule gauche Dysfonction du ventricule gauche	Elévation de la CRP Elévation du BNP

Dans notre série, les facteurs de risques les plus rencontrés sont l'HTA dans la moitié des cas. Dans 60% des cas, les malades étaient hospitalisés pour une insuffisance cardiaque sur une cardiopathie ischémique ou un syndrome coronaire aigu.

IV. Classification de la FA :

La FA a une présentation clinique très hétérogène [34] :

- FA nouvellement diagnostiqué : FA qui n'a pas été diagnostiquée au paravant, quel que soit la durée de l'arythmie, ou la présence, et la sévérité des symptômes liées à la FA.
- FA paroxystique : se termine spontanément dans les 48 heures, certaines FA paroxystiques peuvent durer jusqu'à 7 jours. L'épisode de FA ayant bénéficié d'une cardioversion dans les 7 jours est considéré comme paroxystique.
- FA persistante : FA qui persiste au-delà de 7 jours, dont les épisodes qui se terminent après une cardioversion, que ce soit médicamenteuse ou électrique, au-delà de 7 jours ou plus.
- FA longtemps persistante : FA continue plus qu'une année, avec adoption de la stratégie du contrôle du rythme cardiaque.
- FA permanente : la FA est acceptée par le patient et le praticien, Toutes les stratégies de contrôle du rythme cardiaque ne sont pas poursuivies. Si la stratégie de contrôle du rythme cardiaque est adoptée, il faut reclasser la FA comme étant une FA longtemps persistante.

V. Evaluation du risque thromboembolique d'une FA non valvulaire

Les complications les plus redoutables de la FA sont les accidents thromboemboliques, notamment l'AVC ischémique.

1. Détermination du risque thromboembolique

Les études contemporaines montrent que 20-30% des patients avec un AVC ischémique ont une FA diagnostiquée avant, pendant ou après l'événement initial [13]. L'étude prospective de Framingham, a montré qu'une FA a été retrouvée chez 35% des patients âgés de plus de 80ans ayant présenté un AVC [11], que le risque d'AVC était multiplié par 5 en présence d'une FA non valvulaire ; que les AVC ischémiques associés à une FA sont plus sévères que ceux sans FA associée [12].

Le risque thromboembolique lié à la FANV, indépendant du type de FA (paroxystique ou permanente), par ailleurs, d'autres facteurs augmentent le risque thromboembolique de la FA, à savoir, les antécédents personnels d'AVC ou d'AIT, l'HTA, le diabète, l'âge avancé, l'insuffisance cardiaque...C'est pour cette raison qu'un score simple et reproductible a été développé, en tenant compte de ces facteurs, pour évaluer le risque thromboembolique lié à la FANV.

2.Score CHA2DS2VASc

C'est un score qui permet d'évaluer le risque thromboembolique de la FA et prédire le risque annuel d'AVC. Un premier score a été élaboré en 2001, c'est le score CHADS2, sur le quel plusieurs recommandations se sont basées pour élaborer une stratégie anti-thrombotique dans la prise en charge de la FA non valvulaire, comme les recommandations internationales de 2006 : anticoagulant par voie orale en cas de risque élevé, Aspirine en cas de risque faible, et Aspirine ou ACO en cas de risque intermédiaire [14]. D'autres études ont par la suite remis en question la précision et la valeur prédictive de ce score [16]et aussi l'intérêt de l'Aspirine. Il a été démontré que l'utilisation de cette dernière a été associée un risque hémorragique sans bénéfice clinique en matière de prévention thromboembolique [15]. A la lumière de ces études le score CHA2DS2VASc, dont la valeur prédictive est supérieure a été proposé. Il a intégré de nouvelles données telles que l'atteinte vasculaire et le sexe féminin, avec plus de précision pour l'âge des patients (entre 65 et 74 ans, et au-delà de 75ans). Depuis 2010, c'est le score adopté dans les recommandations internationales pour proposer une stratégie anti-thrombotique dans la prise en charge de la FANV.

CHA2DS2VASc est un acronyme dont chaque lettre est l'initiale du nom anglais d'un facteur de risque d'AVC chez les patients ayant une FANV. **C** : Congestive heart failure (CHF), **H** : Hypertension, **A** : Age (âge \geq 75ans), **D** : Diabetes, **S** : Stroke (AVC ou AIT), **V**: Vascular disease ,**A** :

Age (âge entre 65 et 74 ans), Sc : Sex category (sexe féminin). Pour chaque facteur est attribué un point sauf pour l'âge au-delà de 75ans et l'antécédent d'AVC, pour les quelles sont attribués deux points.

Tableau 2 : Score CHA2DS2VASc

Facteur de risque	Score
Insuffisance cardiaque	1
Hypertension artérielle	1
Diabète	1
Age supérieur à 75 ans	2
Age entre 65et 74 ans	1
Antécédent d'AVC ou d'AIT	2
Atteinte vasculaire	1
Sexe féminin	1
Total	

Tableau 3 : Risque annuel d'AVC en fonction du score CHA2DS2VASc

ScoreCHA2DS2-VASc	Risque annuel d'AVCI
0	0%
1	1.3%
2	2.2%
3	3,2%
4	4%
5	6.7%
6	9.8%
7	9.6%
8	6.7%
9	15.2%

Dans notre série, La majorité des patients ont un risque thromboembolique élevé, avec un score CHA2DS2VASc ≥ 2 chez 92% des hommes et ≥ 3 chez 79% des femmes.

3. Le bénéfice clinique des anticoagulants chez les patients ayant une FANV

Le bénéfice clinique net des anticoagulants est actuellement bien reconnue, Leur utilisation permet la prévention de la majorité des accidents vasculaires emboliques et diminue la mortalité chez les patients porteurs de FA.

Plusieurs études et méta-analyses ont démontré ce bénéfice. En effet, en 2007, une méta-analyse de 6 essais thérapeutiques ayant évalué les AVK chez 2900 patients porteurs de FANV, a démontré que les AVK permettent une réduction du risque d'AVC dans 64% des cas, et une réduction de la mortalité totale de 26% [17]. L'étude BAFTA (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study) réalisée en 2007 a comparé l'efficacité des AVK versus Aspirine chez les personnes de plus de 75 ans en FA. Les AVK diminuent le risque relatif d'AVC de 48% [18]. L'étude ACTIVE-W (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events - Warfarine) publiée en 2006 a comparé l'efficacité de l'association Aspirine-Clopidogrel et des AVK. L'étude a été arrêtée prématurément en raison de la nette supériorité de la Warfarine : le taux annuel d'AVC sous Warfarine était de 3.93% contre 5.6% sous l'association Aspirine-clopidogrel [25]

VI. Evaluation du risque hémorragique des traitements anti-thrombotiques lors d'une FA non valvulaire

1. Détermination du risque hémorragique

Malgré leur bénéfice clinique dans la prévention des accidents thromboemboliques et la diminution de la mortalité, l'utilisation des traitements anti-thrombotiques est associée à un risque hémorragique.

Selon les études, l'incidence des hémorragies majeures sous AVK varie de 1,1 à 7,4 % par an quel que soit l'âge, et de 1,1 à 13 % par an chez les patients âgés (75ans ou plus) [19,20]. L'incidence des complications fatales liées aux AVK varie de 0,75 % par an chez les moins de 50 ans à 3,38 % par an chez les plus de 80 ans [21].

Le risque hémorragique des AVK augmente :

- Avec l'âge : les personnes âgées sont plus sensibles aux AVK, par rapport aux plus jeunes,
- Dans les trois mois suivant l'introduction de l'AVK,
- Avec la durée de l'anticoagulation,
- Si l'INR est supérieur à 3,5
- En cas d'éducation insuffisante du patient ou de son entourage [20, 22,23].

2.Score HAS-BLED

C'est un score qui permet l'évaluation du risque hémorragique lié aux anticoagulants chez un patient porteur de FANV. Les facteurs de risque prédisposant au saignement sous anticoagulants, sont ceux qui augmentent le risque thromboembolique de la FANV et qui justifient la prescription des anticoagulants, à savoir l'âge avancé, l'antécédent d'AVC ou d'AIT, l'insuffisance cardiaque...En 2010, une étude cohorte, ayant inclus 3978 patients, suivis pendant une année et chez qui les saignements majeurs (intracrânienne, nécessitant une hospitalisation, à l'origine d'une diminution de l'hémoglobine de plus de 2 g/l et/ou recours à une transfusion), ont été évalués. Les résultats de cette étude ont permis l'élaboration du score HAS-BLED, qui fournit un outil pratique pour évaluer le risque individuel de saignement, ce qui pourrait soutenir la prise de décision clinique en ce qui concerne la thérapie anti-thrombotique chez les patients atteints de FA [19].Une année après, une autre étude ayant inclus seulement des patients sous anticoagulant oral, a permis la validation de ce score[24]. Les recommandations de l'ESC publiée en 2012 ont utilisé ce score pour l'évaluation du risque hémorragique.

Le score de HAS-BLED est un acronyme dont chaque lettre est l'initiale du nom anglais d'un facteur de risque hémorragique chez les patients ayant une FANV. **H**, Hypertension, **A**, Abnormal renal function, **S**, Stroke, **B**, Bleeding, **L**, Labile INR, **E**, Elderly, **D**, Drogus.

Tableau 4 : Evaluation du risque hémorragique des anticoagulants par le score HAS-BLED

Facteur de risque	Score
Hypertension	1
Anomalie rénale	1
Anomalie hépatique	1
Antécédent d'AVC	1
Saignement	1
INR labile	1
Age > 65 ans	1
Prise d'aspirine ou d'AINS	1
Abus d'alcool	1
Score du patient	

Score HAS-BLED	Risque hémorragique
0-2	Minime à intermédiaire
≥ 3	Elevé

L'HTA dans ce score est définie par une pression systolique > à 160 mmHg. La dysfonction rénale est définie en présence de dialyse chronique ou transplantation rénale ou Créatinine plasmatique ≥ à 200 µmol/L. La dysfonction hépatique est définie en présence d'une hépatopathie chronique (cirrhose) ou biologique (bilirubine > à 2 fois la

normale associée à un taux d'ASAT/ALAT > à 3 fois la normale). Le saignement est défini par un antécédent de saignement ou une prédisposition (anémie). INR labile est défini par un TTR inférieur ou égale à 60%.

Dans notre série, La majorité des patients ont un risque hémorragique faible à intermédiaire, avec un score HAS-BLED entre 0 et 2 chez 72% des patients.

VII. Prévention des événements thromboemboliques de la FANV

1. Médicaments anti-thrombotiques utilisés dans la FANV

A. Antivitamines K

Les antagonistes de la vitamine K altèrent de façon indirecte, par l'inhibition de la gamma-carboxylation, la synthèse hépatique des formes actives des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants (facteur II, VII, IX et X) et des inhibiteurs de la coagulation (protéine C et S).

La concentration plasmatique maximale est atteinte 2 à 6 heures après l'absorption orale. Dans le plasma, 90 à 99% des AVK (selon la molécule utilisée) sont fixés aux protéines plasmatiques, majoritairement à l'albumine. Seule la fraction libre plasmatique est active. L'élimination des métabolites des AVK, après leur dégradation enzymatique hépatique préliminaire, est principalement urinaire et digestive.

Interactions alimentaires

Les aliments à teneur élevée en vitamine K sont autorisés, mais leur consommation doit être régulière et sans excès pendant la durée du traitement. La prise d'alcool est déconseillée, car l'intoxication chronique entraîne une diminution d'efficacité des AVK par induction enzymatique.

Interactions médicamenteuses

Un grand nombre de médicaments interfèrent avec le métabolisme et la pharmacocinétique des AVK, en potentialisant, ou diminuant leurs effets. Les autres mécanismes de ces interactions sont liés soit à l'effet propre des médicaments qui agissent eux-mêmes sur la coagulation, soit à la concurrence dans la liaison avec l'albumine.

Trois molécules de la classe pharmacologique des AVK sont commercialisées en France.

Tableau 5 : Les AVK disponibles

Famille pharmacologique	Dénomination commune	Nom commercial	Dosage	Forme	Demi-vie	Délai d'action	Durée d'action
Dérivés coumariniques	Acénocoumarol	Sintrom®	4mg	Quadri sécable	9h	1à2j	2à3j
		Minisintrom®	1 mg	Sécable			
	Warfarine	Coumadine®	5mg	Sécable	35-48h	2à3j	3à5j
		Coumadine®	2mg	Sécable			
Dérivés de l'indanedione	Fluindione	Previscan®	20mg	Quadri sécable	31h	1à3j	3à4j

✓ Les AVK dans la FA :

Les AVK étaient les premiers anticoagulants utilisés pour la prévention du risque thromboembolique lors de la FA. Leur efficacité était supérieure à l'aspirine. De nombreuses études ont démontré leur bénéfice clinique. (Voir chapitre bénéfice clinique des anticoagulants).

✓ La valeur optimale d'une anticoagulation par AVK chez les patients ayant une FANV

L'anticoagulation par AVK implique une surveillance de l'INR de façon régulière. Une méta-analyse publiée en 2008 a permis de préciser

la zone d'INR entre 2 et 3, comme zone garantissant le meilleur rapport bénéfice/ risque des AVK [26].

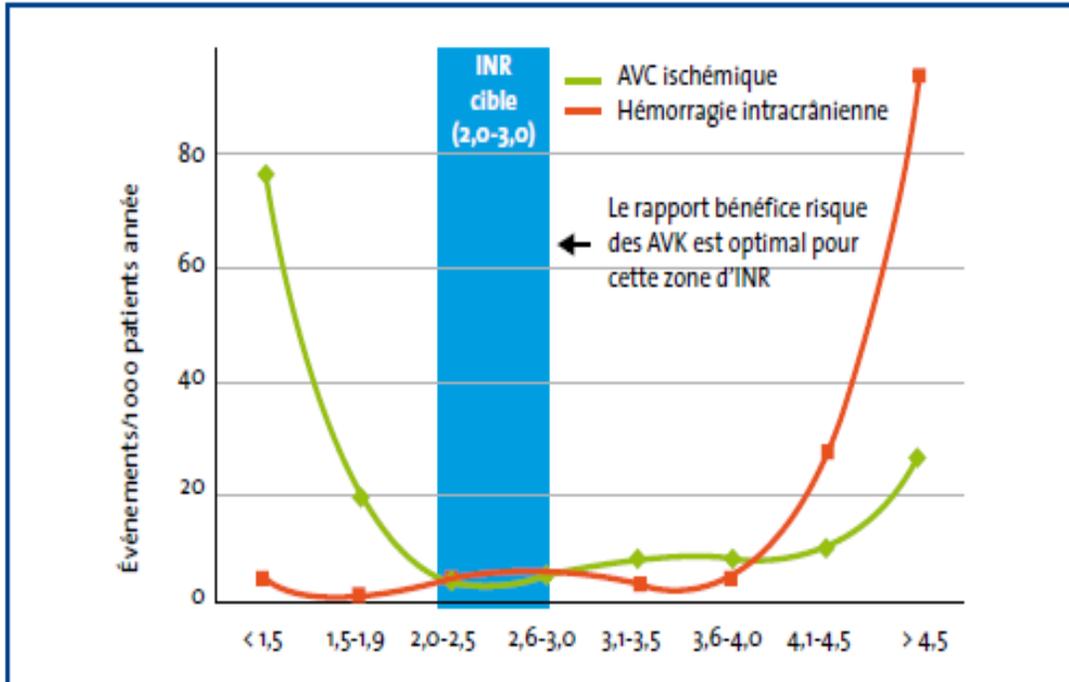


Figure 1 : Valeur de l'INR lors de la survenue d'un AVC ischémique ou d'une hémorragie intracrânienne [26]

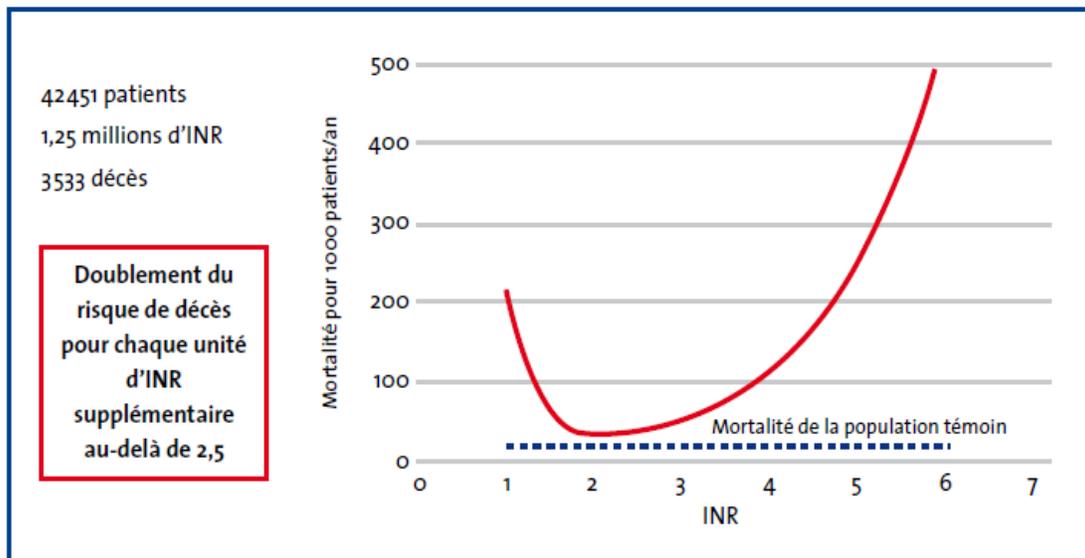


Figure 2 : Risque de mortalité en fonction des différents niveaux d'anticoagulation [27]

Pour un meilleur contrôle sous AVK, il n'était pas suffisant d'avoir un INR dans la zone thérapeutique (entre 2 et 3), mais plutôt le temps passé dans cette zone thérapeutique. Une nouvelle définition a été élaborée. C'est le TTR (Time in the Therapeutic Range) : Nombre d'INR dans l'intervalle thérapeutique sur le Nombre total d'INR pendant un intervalle de temps.

Plusieurs études et méta-analyses ont montré que le rapport bénéfice/risque des AVK est dépendant du temps passé dans la zone thérapeutique (TTR), que le TTR est très variable et que 45% des patients ne sont pas dans la zone thérapeutique. La valeur optimale de TTR est d'au moins 70% [28,29].

En conclusion, la zone thérapeutique permettant un rapport bénéfice/risque optimal des AVK dans la prise en charge de la FANV est relativement étroite et correspond à l'utilisation d'une posologie permettant d'obtenir un INR entre 2 et 3. Le rapport bénéfice/risque des AVK est dépendant du temps passé dans cette zone d'INR. Un autre score a été établi ayant rassemblé les paramètres cliniques qui peuvent aider à identifier les patients qui sont susceptibles d'atteindre un TTR optimale : le SAMe-TT2R2 [30].

Tableau 6 : Score SAMe–TT2R2

Lettre	Facteur de risque	Score attribué
S	Sexe féminin	1
A	Age < 60 ans	1
Me	Antécédents Médicaux (au moins 2 des facteurs suivants : HTA, diabète, coronaropathie, artériopathie, insuffisance cardiaque, AVC, pathologie pulmonaire, hépatique ou rénale)	1
T	Traitement pouvant avoir une interaction (Ex : amiodarone)	1
T	Tabac	2
R	Race non caucasienne	2

Dans notre série, L'AVK est l'anticoagulant le plus prescrit, chez 74% des patients.

B. Les nouveaux anticoagulants oraux directs

Contrairement aux AVK, les AOD sont de nouvelles molécules qui agissent de façon spécifique et directe sur les facteurs de la coagulation activés. Deux cibles font l'objet d'une inhibition, étant à l'origine de deux classes :

✓ **Anti-thrombines (anti-IIa) : le Dabigatran étexilate (Pradaxa®)**

C'est une prodrogue inactive hydrolysée par des estérases en Dabigatran dans le plasma et le foie. C'est un inhibiteur compétitif, sélectif et spécifique, actif par voie orale, qui va se lier de manière rapide et réversible à la thrombine, libre ou liée au thrombus. En bloquant l'activité de la thrombine, le Dabigatran exerce un effet anticoagulant ainsi qu'une action anti-agrégante plaquettaire.

✓ **Inhibiteurs du facteur Xa (anti-Xa) : Rivaroxaban (Xarelto®) et Apixaban (Eliquis®)**

Ils sont appelés anti-Xa soit « xaban », sont des inhibiteurs compétitifs et réversibles du facteur Xa de la coagulation, qu'il soit libre, lié aux protéines plasmatiques, ou impliqué dans le complexe de la prothrombinase. Compte tenu de leur mécanisme d'action, les anti-Xa n'ont aucun effet sur les plaquettes contrairement au Dabigatran.

✓ **Caractéristiques en commun entre les AOD :**

- Origine synthétique et petite taille (peuvent agir au sein du thrombus),
- Administration orale,
- Inhibiteurs directs et hautement sélectifs d'un facteur activé de la coagulation,
- Doses fixes et ne nécessitant pas de contrôle biologique,

- Action rapide (l'effet anticoagulant est obtenu rapidement, en 1 à 4 heures),
- Demi-vie d'élimination courte (environ 12 heures), ce qui permet une disparition rapide de l'effet anticoagulant, mais en contre-partie nécessite une bonne observance de la part du patient,
- Élimination majoritaire rénale, variable selon les molécules (contre-indication absolue pour ces molécules en cas d'insuffisance rénale sévère),
- Fenêtre thérapeutique assez large, pas d'adaptation posologique a priori (sauf âge, poids, fonction rénale),
- Pas de surveillance biologique de routine
- Pas de tests spécifiques ni de dosage permettant d'évaluer la coagulation en cas d'un acte invasif, d'hémorragie, de récurrence embolique (en cours de développement),
- Toutes ces molécules perturbent les tests classiques d'hémostase,
- Interactions médicamenteuses inévitables : toutes ces molécules sont des substrats de transporteurs d'efflux (notamment la glycoprotéine P) et des cytochromes P450 (notamment 3A4) pour les inhibiteurs du facteur Xa,
- Absence d'antidote (en cours de développement),
- Prix élevé.

Tableau 7 : Comparaison des principales caractéristiques des AOD et des AVK

Molécule	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Warfarine
Nom commercial	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®	Coumadine®
Cible	Thrombine(IIa)	Facteur Xa	Facteur Xa	Vitamine K
Fréquence d'administration	1 à 2 prises / jour	1 prise/ jour	2 prises / jour	en général 1 /j
Biodisponibilité	6,5% (prodrogue : Dabigatran étexilate)	>80%	66%	>95%
Délai d'action	2 h	2-4 h	2-3 h	72-96 h
Demi-vie	12-14 h (14-17h)	9-13 h	8-15 h	40 h
Élimination	~100 % forme inchangée et métabolites actifs	~50 % forme inchangée et ~50 %métabolites inactifs	~70 % forme inchangée et ~30 %métabolites inactifs	~100% métabolites inactifs
Voie d'élimination	Rénale : ~80% Biliaire : ~20%	Rénale: ~33 % forme inchangée Rénale: ~33 % métabolites inactifs Biliaire: ~33%	Rénale: ~30% Biliaire: ~70%	Rénale: ~92% Biliaire: ~8%
Métabolisme et transport (Interactions médicamenteuses)	P-glycoprotéine (P-gp)	CYP 3A4 (32%), 3A5, 3A4, 2C8, P-gp	CYP 3A4 (15%), P-gp	CYP2C9, 3A4, 1A2
Fixation protéique	35%	~92-95%	87%	97%

Antidote	Non	Non	Non	Oui (Vitamine K- effet retardé ,PPSB-effet immédiat)
Hémodialyse	Non	Non	Non	Non
Surveillance biologique	Non	Non	Non	INR

✓ Les AOD dans la FA :

Les anticoagulants oraux ont été évalués dans plusieurs essais thérapeutiques, les comparant aux AVK dans la prévention thromboembolique chez les patients ayant une FANV. Ces essais ont démontré qu'en terme d'efficacité, les AOD ne sont pas inférieurs aux AVK, ils réduisent de façon significative le risque des accidents thromboemboliques, et qu'en terme de sécurité, ils augmentent le risque d'hémorragies digestives, mais ils réduisent significativement le risque d'hémorragies intracrâniennes et d'hémorragies majeurs. les résultats de ces essais sont résumés dans le tableau suivant [31, 32, 33].

Tableau 8 : Les études ayant validé l'utilisation des AOD dans la FANV

Étude	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
Randomisation	Ouverte	Double aveugle	Double aveugle
Molécule	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Nombre de	18113	14264	18201
Âge moyen des	71,5	73	70
CHADS2moyen	2,1	3,5	2,1
ScoreCHADS2 ≥3	32%	87%	30%
Suivi	2 ans	1,8an	1,8an
AVC et ES	1,5%(110mg) et 1,11%(150mg) 1,60%	2,12%vs 2,42%	1,27%vs 1,60%
AVC hémorragique	0,12et0,10 vs	0,26%vs 0,44%	0,24%vs 0,47%
Saignement intracrânien	0,23et0,3%vs0,74 %	0,49%vs 0,74%	
Saignement	2,71et2,71 v	3,6%vs 3,45%	2,13%vs 3,09%

✓ **Contres indications des AOD :**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie.
- Saignement évolutif cliniquement significatif
- Lésion ou maladie jugée à risque significatif de saignement majeur, digestive, rachidienne, cérébrale, ophtalmique...
- Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant. Héparine, AVK, autre AOD
- Insuffisance rénale sévère.

- Grossesse et allaitement.

Dans notre série, les AOD ne sont prescrits que chez 2.3% des cas. Ce sont de nouvelles molécules sur le marché marocain avec un prix qui reste peu accessible pour une large population marocaine.

2. Stratégie anti-thrombotique dans la prise en charge de la

FANV :

Les recommandations 2016 de l'ESC ont utilisé le score CHA₂DS₂VASc, pour stratifier le risque thromboembolique chez les patients ayant une FANV et pour décider de la stratégie thérapeutique, ainsi :

- Une anticoagulation par un anticoagulant oral est recommandée chez les patients de sexe masculin ayant un score supérieur ou égale à 2, et chez toute patiente ayant un score supérieur ou égale à 3.
- Les patients n'ayant aucun facteur de risque c.à.d un score à 0 chez les hommes, et un score à 1 chez les femmes, ne nécessitent aucun traitement antithrombotique.
- Chez les patients de sexe masculin ayant un score à 1, et de sexe féminin ayant un score à 2, l'anticoagulation doit être considérée en fonction du contexte clinique, du rapport bénéfice/risque, et du choix du patient.
- Pour le choix de l'anticoagulant, les AOD sont préférés aux AVK.

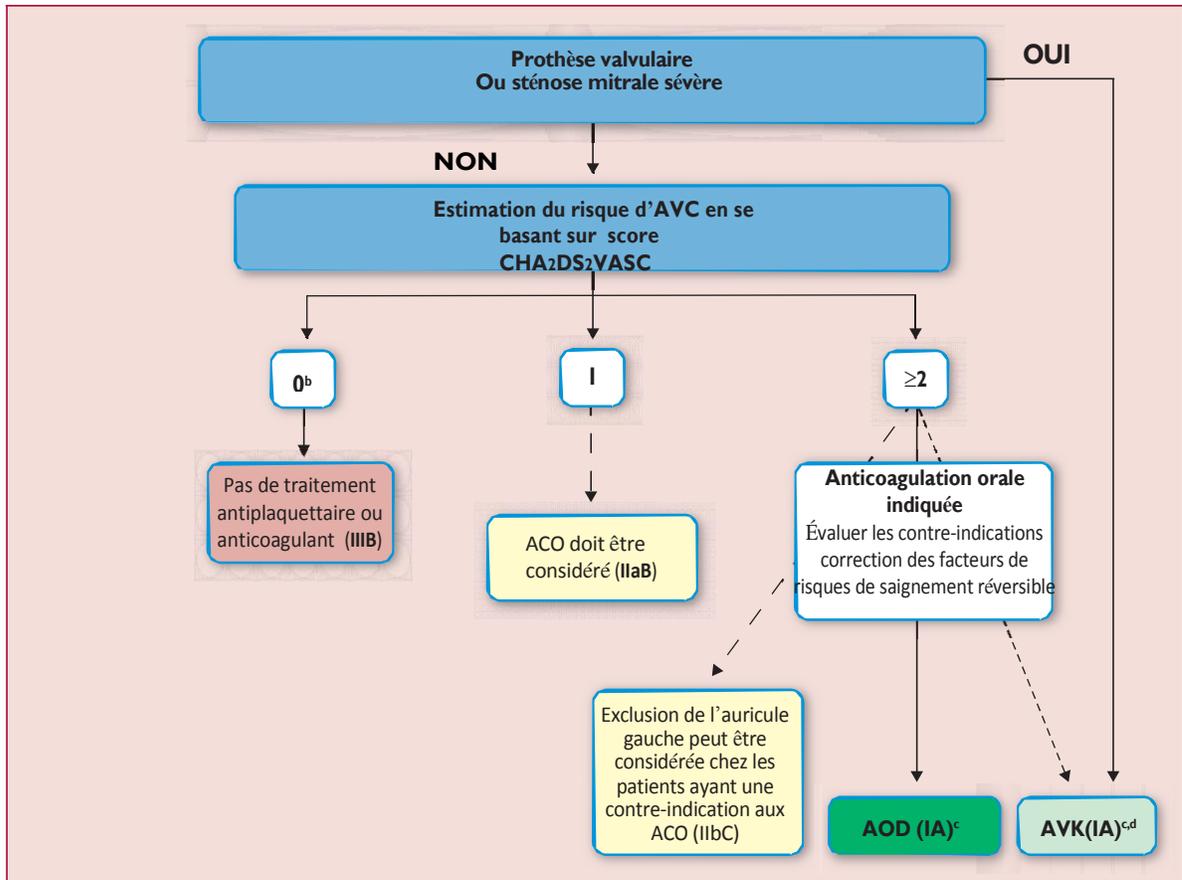


Figure 3 : la stratégie préventive des accidents vasculaires cérébraux dans la FA

3. Traitement antithrombotique après un SCA ou une angioplastie

Le choix de l'association entre anticoagulant oral et antiplaquettaire et la durée de cette association chez un patient porteurs d'une FA et ayant présenté un SCA ou ayant bénéficié d'une angioplastie, dépend du risque hémorragique sous antithrombotique et du risque thrombotique lié à la pathologie coronaire, L'ESC a présenté un schéma

simple en tenant compte des deux risques, pour la prise en charge de ces patients [34].

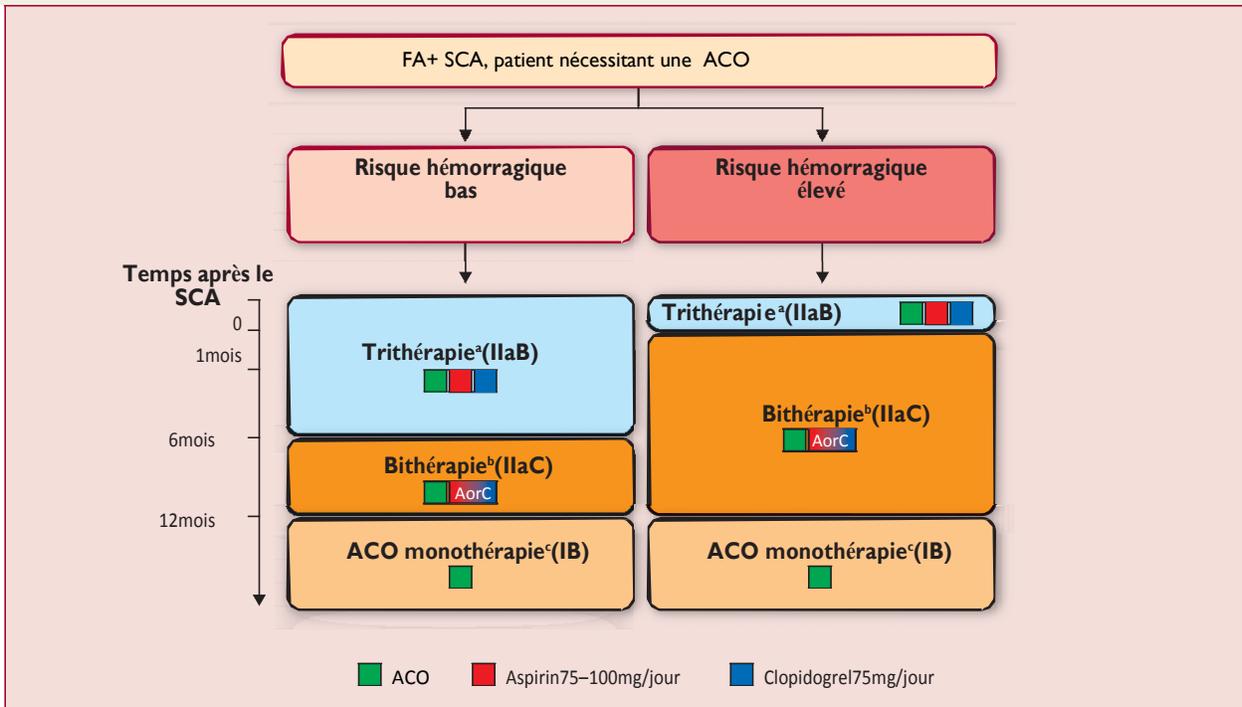


Figure 4: La stratégie antithrombotique après un syndrome coronaire aigu chez les patients ayant une fibrillation auriculaire nécessitant une anticoagulation.

A noter que l'association entre Prasugrel ou Ticagrelor et les anticoagulants n'est pas indiquée, vu le risque hémorragique important avec cette association [34].

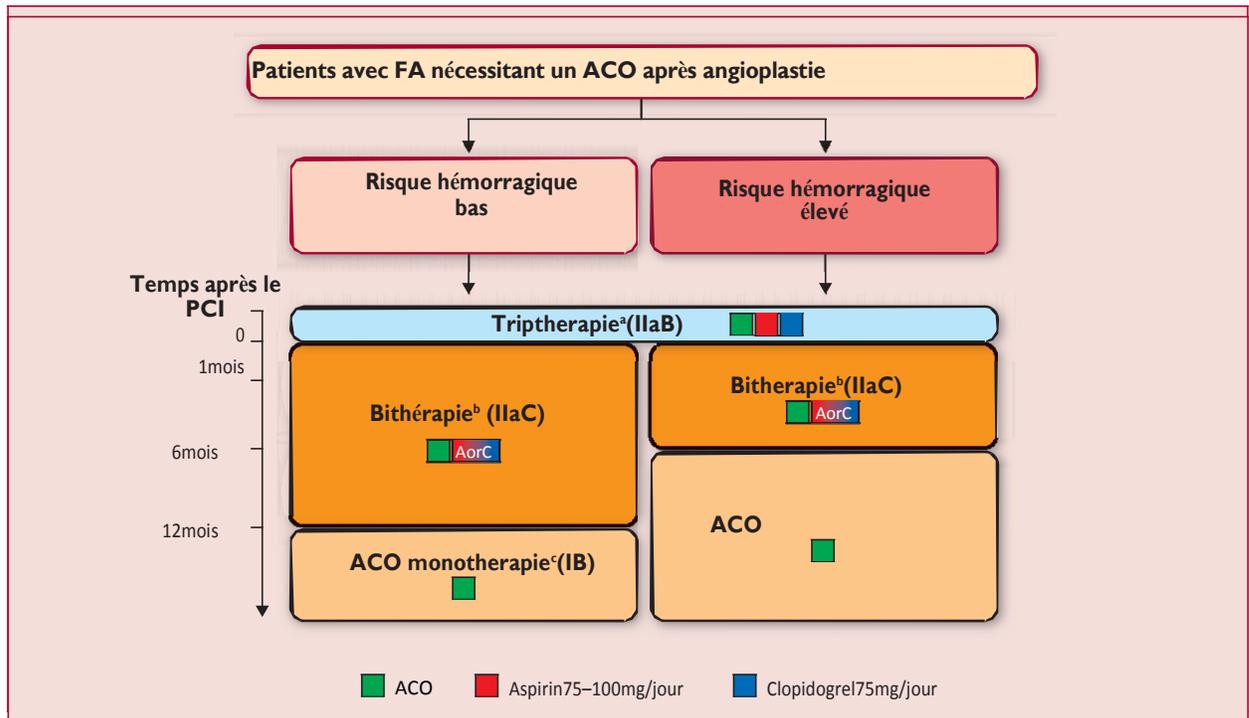


Figure 5: La stratégie anti-thrombotique après une angioplastie chez les patients ayant fibrillation auriculaire nécessitant une anticoagulation.

Dans notre série, la stratégie de prescription des ACO s'est basée sur l'évaluation du risque thromboembolique et du risque hémorragique, et aussi sur le contexte clinique et socioéconomique du patients.

Conclusion

La FANV est un trouble de rythme fréquent, son incidence annuelle est en perpétuelle augmentation liée à l'augmentation de l'espérance de vie et à la fréquence de l'HTA et de la cardiopathie ischémique. C'est un trouble de rythme associé à une morbi-mortalité élevée.

L'accident thromboembolique est la complication la plus redoutable. Sa prévention constitue un volet important dans la prise en charge de la FANV.

La prescription de l'anticoagulation dans la FANV est basée sur l'évaluation du bénéfice/risque de cette dernière, en se basant sur des scores de risques embolique et hémorragique.

Le score CHA₂DS₂VASc est le score recommandé pour l'évaluation du risque thromboembolique. Le score HAS-BLED est utilisé en pratique pour l'évaluation du risque hémorragique et le score SAME-TT2R2 récemment établi pour l'évaluation de la qualité de l'anticoagulation par les AVK.

L'AVK constituait l'anticoagulant de référence dans la prévention des événements thromboemboliques liés à la FANV. L'avènement de nouvelles molécules anticoagulantes, dites anticoagulants oraux directs, a bouleversé la prise en charge de la FANV ces dernières années.

Résumé

La fibrillation auriculaire non valvulaire est un trouble de rythme fréquent, dont la complication la plus fréquente est l'accident thromboembolique, la prévention de cette dernière permet de diminuer la morbi-mortalité liée à ce trouble de rythme, la stratégie préventive repose sur l'évaluation du risque thromboembolique et du risque hémorragique.

Nous rapportons une étude rétrospective d'une série de 137 patients, hospitalisés au service de cardiologie entre Mai 2014 et Mai 2016, ayant présenté une FANV.

L'objectif de cette étude est d'évaluer le risque thromboembolique et le risque hémorragique chez ces patients, ainsi que la stratégie thérapeutique anti-thrombotique, l'âge moyen des patients est de 69 ans, avec une prédominance féminine. L'évaluation du risque thromboembolique été basé sur le score CHA2DS2VASc, et du risque hémorragique sur le score HAS-BLED chez tous les patients.

La majorité des patients ont un risque thromboembolique élevé, avec un score CHA₂DS₂VASc ≥ 2 chez 92% des hommes et ≥ 3 chez 79% des femmes. Par ailleurs, risque hémorragique était faible à intermédiaire, avec un score HAS-BLED entre 0 et 2 chez 72% des patients.

74% des patients ont été mis sous AVK, seul ou en association avec l'Aspirine, 24% des patients ont été mis sous Aspirine, seul ou en association au Clopidogrel, par ailleurs, la prescription des AOD reste faible, chez seulement 2.3% des patients.

La mortalité intrahospitalière est de 5%. La majorité de ces patients ont été admis dans un tableau d'insuffisance cardiaque et/ou de syndrome coronaire aigu. Ils avaient une altération de la fonction systolique dans 85% des cas.

Références:

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837–847
2. Pierard L, Sprynger M. Place des nouveaux anticoagulants oraux directs, *Rev Med Suisse* 2014 ; 10 : 1562–7
3. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 31:2369–429. Erratum in (2011) *Eur Heart J* 32:1172
4. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946–952
5. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term casecontrol study. *Eur Heart J* 2013;34:1061–1067
6. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983–988.

7. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476-484
8. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, Heindel W, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB, Kirchhof P, Wersching H. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008;29:2125-2132
9. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, et al. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J* 2014;167:735-742.e2
10. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, et al. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:313-320
11. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med*, 1987;147:1561-1564
12. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*, 1996;27:1760-1764.

13. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, Smith CJ. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2014;45:520-526.
14. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2006;114:e257-354.
15. Mant J, Hobbs F D, Fletcher K et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007;370:493-503.
16. Lip GYH, Nieuwlaart R, Pisters R et al. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*, 2010;137:263-272

17. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Metaanalysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*, 2007;146:857–867
18. MANT J, HOBBS FD, FLETCHER K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007 Aug 11;370(9586):493–503.
19. PISTERS R, LANE DA, NIEUWLAAT R, et al. A novel user-friendly score (HASBLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010 Nov;138(5):1093–10
20. HYLEK EM, EVANS-MOLINA C, Shea C, et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007 May 29;115(21):2689–96
21. FIHN SD, CALLAHAN CM, MARTIN DC, et al. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med* 1996 Jun 1;124(11):970–9
22. KAGANSKY N, KNOBLER H, RIMON E, et al. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Arch Intern Med* 2004 Oct 11;164(18):2044–50

23. PAUTAS E, GOUIN-THIBAUT I, DEBRAY M, et al. Haemorrhagic complications of vitamin K antagonists in the elderly: risk factors and management. *Drugs Aging* 2006;23(1):13-25
24. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(2):173-80
25. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, et al. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 367 (9526): 1903-12.
26. Oake N , Jennings A, Forster AJ, Ferguson D et al. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, 2008 ; 179 : 235-44. doi: 10.1503/cmaj.080171
27. Oden A et al. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study, *BMJ*, 2002;325:1073-1075.

28. Wan Y , Heneghan C, Perera R et al. Anticoagulation Control and Prediction of Adverse Events in Patients With Atrial Fibrillation. A Systematic Review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2008;1:84–91. 21.
29. Baker WL, Cios DA, Sander SD et al. Metaanalysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm*, 2009;15:244–252.
30. Apostolakis, S; Sullivan, RM; Olshansky, B; Lip, GY (Nov 2013). "Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score". *Chest*. 144 (5): 1555–6
31. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151
32. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–992.
33. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891
34. Paulus K, Stefano B, Dipak K, et al, 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, *European Heart Journal*

