

Un score permettant de prédire le risque d'accident vasculaire cérébral ou de décès dans une population avec fibrillation atriale d'installation récente

L'étude de Framingham

Thomas J. Wang, MD

Joseph M. Massaro, PhD

Daniel Levy, MD

Ramachandran S. Vasan, MD

Philip A. Wolf, MD

Ralph B. D'Agostino, PhD

Martin G. Larson, ScD

William B. Kannel, MD

Emelia J. Benjamin, MD, ScM

La fibrillation atriale (FA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent; il affecte plus de 2 millions de sujets aux Etats-Unis d'Amérique.¹ On peut s'attendre à ce que sa prévalence augmente encore avec le vieillissement de la population et l'accroissement des maladies cardiovasculaires.² Une part importante de la morbidité qui lui est associée relève d'une multiplication par 5 à 6 du risque d'accident vasculaire cérébral (AVC).³ Cependant le risque d'AVC est variable, si bien que de nombreuses études ont tenté de définir des critères cliniques permettant de classer les patients en FA en groupes à risque faible ou élevé.⁴⁻⁸ Une telle évaluation du risque est importante dans la mesure où elle permet d'établir un pronostic et de choisir les candidats à certains traitements tels que la warfarine.⁴⁻⁹

Les deux meilleures échelles connues pour stratifier le risque de la FA sont fondées sur le suivi de cohortes au cours d'essais randomisés.⁴⁻⁶ Cependant les sujets qui ont participé aux essais étaient légèrement plus jeunes, plus souvent de sexe masculin et moins fréquemment atteints de comorbidités que les patients de cette

Contexte Les schémas anciens de stratification du risque dans la fibrillation atriale (FA) ont été fondés sur des analyses de cohorte au cours d'essais randomisés ainsi que sur les données administratives provenant de Medicare. Ils ont concerné des patients en FA permanente, en prenant en considération, comme critère de jugement principal, le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC).

Objectif Définir des scores de risque pour l'AVC seul et le critère AVC ou mortalité, au sein d'une population avec FA d'installation récente.

Schéma, contexte et participants Une cohorte d'observation, suivie prospectivement à Framingham, Mass. Nous avons identifié 868 participants avec FA d'installation récente, dont 705 n'étaient pas traités par la warfarine à l'état basal. Nous avons développé des scores de risque pour l'AVC (ischémique ou hémorragique) et le critère AVC ou mortalité, en censurant les cas où la warfarine était introduite durant le suivi. Le taux d'événements a été évalué chez les sujets à faible risque, définis d'après le score ainsi que 4 échelles de risque publiées antérieurement.

Critères de jugement principaux L'accident vasculaire cérébral et un critère combiné AVC ou mortalité.

Résultats Au cours d'un suivi moyen de 4,0 années, sans utilisation de warfarine, 83 % participants ont été victimes d'un AVC, le critère AVC ou décès étant observé chez 382 participants. Nous en avons déduit un score de risque d'AVC incluant les facteurs de risque suivants: âge avancé, sexe féminin, augmentation progressive de la pression artérielle systolique, antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) et diabète. En tenant compte du score de risque, 14,3 % de la cohorte avait un risque prévisible d'AVC \leq 7,5 % à 5 ans (taux moyen annuel \leq 1,5 %) et 30,6 % de la cohorte un risque prévisible d'AVC \leq 10 % à 5 ans (taux moyen annuel \leq 2 %). Les taux réels d'AVC dans ces groupes à faible risque étaient, respectivement de 1,1 et 1,5 pour 100 personnes-années. Les échelles de risque plus anciennes permettaient de classer les sujets comme à faible risque dans 6,4 % à 17,3 % de cas, avec des taux réels d'AVC respectivement de 0,9 à 2,3 pour 100 personnes-années. Nous présentons également un score de risque pour le critère combiné AVC ou décès.

Conclusion Ces scores de risque permettent d'estimer le risque absolu d'accident évolutif au cours de la FA aidant ainsi à conseiller les patients et à prendre les meilleures décisions thérapeutiques.

JAMA. 2003; 290: 1049-1056.

www.jama.com

communauté en FA.⁴⁻¹¹ Néanmoins les taux d'AVC et d'hémorragies majeures sous anticoagulants paraissent assez voisins.¹⁰ Gage et coll⁷ ont récemment proposé une nouvelle échelle de risque d'AVC au cours de la FA (CHADS₂), fondée sur la combinaison de facteurs de risque identifiés dans des algorithmes prédictifs plus anciens. Ils ont alors testé leur échelle à partir de données issues du système Medicare concernant des patients hospitalisés pour FA, mais ne recevant de traitement anticoagulant. Une telle approche est susceptible d'être limitée par des biais de sélection. En effet, les caractéristiques cliniques associées à l'absence de

Affiliations des auteurs: Framingham Heart Study, Framingham (Drs Wang, Massaro, Levy, Vasan, Wolf, D'Agostino, Larson, Kannel et Benjamin); Cardiology Division, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School (Dr Wang); Divisions of Cardiology and Epidemiology, Beth Israel Deaconess Hospital, Harvard Medical School (Dr Levy); Department of Mathematics, Boston University (Drs Massaro et D'Agostino), Boston; National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland (Dr Levy); et Department of Neurology (Dr Wolf), Division of Cardiology (Drs Levy, Vasan, et Benjamin), et Department of Preventive Medicine (Drs Levy, D'Agostino, Wolf, Kannel, et Benjamin), Boston University School of Medicine, Boston.

Correspondance: Emelia J. Benjamin, MD, ScM, Framingham Heart Study, 73 Mt Wayte Ave, Suite No. 2, Framingham, MA 01702-5827 (e-mail: emelia@fram.nhlbi.nih.gov).

Voir aussi la page du Patient.

UN SCORE PERMETTANT DE PRÉDIRE LE RISQUE D'ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL OU DE DÉCÈS DANS UNE POPULATION AVEC FIBRILLATION ATRIALE D'INSTALLATION RÉCENTE

traitement anticoagulant ou à l'hospitalisation pour FA peuvent influencer sur le risque d'AVC. De plus, certains AVC de petite taille peuvent être omis sur le compte rendu d'hospitalisation. Il pourrait en être de même pour des AVC entraînant un décès immédiat sans oublier aussi un défaut de codage. Les scores de stratification anciens ont été établis chez des sujets avec FA aussi bien d'apparition récente que permanente. Or on peut penser que les cliniciens sont particulièrement intéressés par la stratification du risque chez des patients dont la FA vient d'être diagnostiquée.

Les stratégies de prise en charge doivent tenir compte du risque absolu d'événement indésirable, surtout si les traitements ont des effets toxiques éventuels.¹² Il serait donc utile, dans ces conditions, de disposer d'une échelle prédictive pour le risque absolu d'événement indésirable chez un patient en FA. Bien que les échelles de risque existantes fournissent des taux absolus d'événements pour les niveaux de risque 3 à 7, une estimation plus spécifique serait certainement bien accueillie par les cliniciens. Notons aussi que les scores actuellement disponibles ne prennent pas en compte la mortalité globale alors que plusieurs études ont démontré clairement que la FA était un facteur de risque indépendant de décès aussi bien que d'AVC¹³⁻¹⁵ et que les traitements de la FA étaient capables d'influer sur la mortalité.⁴ Nous avons donc tenté de mettre au point un score clinique du risque pour les patients en FA dans la population communautaire, en nous centrant sur deux critères de jugement : l'AVC seul et le critère AVC ou décès.

MÉTHODES

Sujets

Le schéma de la *Framingham Heart Study* a déjà été publié.¹⁶⁻¹⁷ La cohorte originelle a été recrutée en 1948 ; depuis cette date, ses membres ont été suivis tous les deux ans. La cohorte des descendants a commencé à être suivie en 1971 et a concerné aussi les conjoints. Les participants de la cohorte des descendants étaient examinés tous les 4 ans environ.

Étaient éventuellement candidats à l'étude présentée tous les participants des deux cohortes (originelles et descendantes), âgés de 55 à 94 ans au moment du diagnostic de la FA (n = 1 216). Un certain nombre de sujets ont été écartés pour les raisons suivantes : FA pré-existante au premier examen du suivi Framingham dans la cohorte des descendants (n = 1) ou avant 1960 dans la cohorte originelle (n = 23) ; données manquantes sur les covariables (n = 160) ; AVC, AIT ou décès dans les 30 jours suivant le diagnostic de la FA (n = 153) ; sténose mitrale rhumatismale (n = 11). Nous avons exclu les participants

victimes d'un événement dans les 30 jours suivant la FA, car nous avons estimé que la pertinence clinique d'un score de risque serait moindre pour des individus avec une très courte espérance de vie. Parmi les 868 individus restants avec FA d'installation récente, 705 n'avaient pas de traitement anticoagulant à l'état basal et ont donc permis de mettre au point les scores de risque.

Évaluation clinique

Chaque visite d'évaluation clinique dans le cadre de l'étude de Framingham comportait l'analyse des antécédents, un examen clinique et un électrocardiogramme. Lorsqu'un participant rencontrait un médecin ou était hospitalisé dans l'intervalle de ces consultations pour des symptômes éventuellement liés à une FA ou à un autre événement cardiovasculaire, tous les documents et électrocardiogrammes correspondants étaient recueillis. Le diagnostic de FA était retenu si une fibrillation ou un flutter atrial était présent sur l'électrocardiogramme enregistré soit à la visite Framingham, soit à l'hôpital, soit au cabinet du médecin. L'interprétation de l'électrocardiogramme était confirmée par un des deux cardiologues de la Framingham Heart Study. Les données concernant les facteurs de risque à l'état basal étaient établies à partir du cycle d'examen précédent le plus proche du début de la FA. Les valeurs de pression artérielle systolique et diastolique correspondaient aux moyennes de deux mesures faites par un médecin. Le diabète était défini par un antécédent de glycémie à jeun supérieure à 140 mg/dl (7,8 mmol/l), une glycémie prélevée à un moment quelconque supérieure à 200 mg/dl (11,1 mmol/l), ou la prescription d'insuline ou d'hypoglycémifiants oraux. Les sujets étaient considérés comme fumeurs actuels s'ils mentionnaient avoir fumé des cigarettes dans l'année précédente. La plupart des sujets n'ont pas eu d'échocardiogramme, si bien que le diagnostic de valvulopathie était défini cliniquement par la présence d'un souffle systolique coté au moins 3/6 ou d'un souffle diastolique quelconque. Le diagnostic d'hypertrophie ventriculaire gauche électrocardiographique (HVG-ECG) se fondait sur des critères de voltage accompagnés d'anomalies de repolarisation dans le territoire latéral.¹⁸ L'emploi de warfarine et d'aspirine était pris en compte à partir des déclarations du sujet lors des visites de Framingham et aussi par l'analyse des données médicales extérieures.

Validation des critères d'AVC

Le diagnostic d'AVC ou d'AIT était validé par un groupe de trois investigateurs Framingham après revue de toutes les données médicales pertinentes et des éléments cliniques de l'étude de Framingham.

De plus, un neurologue de l'étude examinait la plupart des sujets suspects d'événements cérébro-vasculaires. Dans le protocole d'analyse, nous avons considéré les antécédents d'AVC ou d'AIT comme des facteurs de risque potentiels, alors que les AVC ultérieurs (mais non les AIT, n = 21) représentaient le critère de jugement. Était considéré comme antécédent d'AVC ou d'AIT un événement survenu avant le premier épisode documenté de FA. Lorsqu'un AVC ou un AIT était diagnostiqué le même jour que la FA, les participants étaient exclus, car ces événements étaient considérés comme apparus dans les 30 jours suivant l'installation de la FA.

Analyses statistiques

Les critères de jugement principaux étaient l'AVC seul d'une part, le critère AVC ou décès d'autre part. Nous avons utilisé un modèle de Cox à taux proportionnel afin d'évaluer les facteurs prédictifs d'apparition de chacun des critères. L'hypothèse de taux proportionnel était confirmée par l'examen des graphes du log - log de la survie et la comparaison des coefficients de régression à partir des modèles censurés à 2, 5 et 10 ans. La période de suivi commençait à la date du diagnostic de la FA. Le suivi après 10 ans a été censuré. Les variables continues pour l'âge et la pression artérielle systolique ont été forcées à entrer dans les modèles multivariés compte tenu de l'importance de ces données lors des études antérieures concernant le risque d'AVC au cours de la FA.^{4,6,19} Des variables complémentaires ont été incluses dans les modèles de Cox selon un mode pas à pas, en utilisant un seuil de $p < 0,10$ comme critère d'inclusion : utilisation de médicaments anti-hypertenseurs, antécédent d'infarctus du myocarde (IDM) ou d'insuffisance cardiaque congestive (IC), d'AVC ou d'AIT, tabagisme actuel, HVG-ECG, diabète et valvulopathie clinique (sauf la sténose mitrale qui était un critère de non inclusion).

Les analyses ont été effectuées avant et après exclusion des sujets sous warfarine. Dans les modèles écartant les utilisateurs de warfarine, ces derniers ont été retirés dès que l'on avait la notion du traitement anticoagulant (à l'état basal ou durant le suivi). Les analyses excluant les sujets sous warfarine ont été utilisées comme modèles primaires pour la mise au point des scores de risque et le calcul des taux d'événements. Au cours d'analyses secondaires, nous avons réalisé des modèles excluant les personnes avec flutter atrial ou antécédents d'AVC ou d'AIT. Nous avons également vérifié les interactions entre l'âge, le sexe, la prise de warfarine, la prise d'aspirine, le type de cohorte (originelle vs descendants), et chacun des autres facteurs de risque. Nous

UN SCORE PERMETTANT DE PRÉDIRE LE RISQUE D'ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL OU DE DÉCÈS DANS UNE POPULATION AVEC FIBRILLATION ATRIALE D'INSTALLATION RÉCENTE

avons aussi construit des modèles où la prise de warfarine était considérée comme une covariable dépendante du temps.

Un score de risque pour chaque critère a été développé d'après les modèles excluant les cas sous warfarine, à l'aide de méthodes déjà connues.^{20,21} En résumé, des points étaient attribués à chaque facteur de risque d'après le produit du coefficient bêta correspondant avec la valeur du facteur de risque. Les valeurs fractionnaires étaient converties en nombres entiers après division par une constante. Une fonction linéaire était calculée, pour chaque score possible, et corrigée pour les moyennes des facteurs de risque dans la cohorte. Les résultats étaient incorporés dans une fonction de survie permettant une estimation du risque à 5 ans.

Nous avons évalué la calibration, la concordance entre les taux prédits et les taux réels d'événements, en comparant les premiers aux taux observés à 5 ans pour les participants à l'étude de Framingham dans les différents quintiles de risque prévisible. Les différences entre les deux ont permis de calculer une statistique de Hosmer-Lemeshow.²² Nous avons évalué la discrimination en calculant une statistique *c* pour chaque échelle de risque.²² Par analogie avec l'aire sous les courbes "ROC" (receiver operating characteristic), la statistique *c* correspond à la probabilité que le score calculé ordonne correctement le délai de survenue de l'événement entre deux observations choisies au hasard.²³ Les valeurs de la statistique *c* vont de 0,5 (test non informatif), à 1,0 (test parfaitement discriminant). La statistique *c* a fait l'objet d'une validation interne à l'aide d'une analyse bootstrap où la cohorte était ré-échantillonnée 1 000 fois avec remise.

Nous avons aussi cherché à savoir si le score de risque était capable d'identifier les participants à faible risque, en utilisant les seuils suivants pour le risque d'AVC à 5 ans : 10 % (taux annuel moyen 2 %), 7,5 % (taux annuel moyen 1,5 %) et 5 % (taux annuel moyen 1 %). Nous avons calculé la proportion de patients correspondant à des taux prévisibles d'AVC situés au niveau ou en dessous de chacun des seuils, et les taux réels observés dans chaque groupe. Nous avons également rapporté les taux d'événements pour les sujets situés dans les strates à risque le plus faible, à partir des échelles existantes développées par les investigateurs AFI (Atrial Fibrillation Investigators),⁴ SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation),^{5,6} Gage et coll (CHADS₂)⁷ et van Walraven et coll.⁸ Ces comparaisons ont été faites avec les mêmes définitions des variables que dans les études originelles,⁴⁻⁸ à l'exception du fait que nous avons substitué un antécédent d'IC à la notion d'IC récente (CHADS₂, SPAF). Les analyses ont fait appel à la version 8.1 de SAS (SAS Institute Inc, Cary, NC).

Tableau 1. Caractéristiques à l'état basal*.

Caractéristiques	Ensemble (n = 868)	Ne prenant pas de warfarine (n = 705)†
Age, moyenne (DS), années	75 (9)	75 (9)
Femmes	406 (47)	336 (48)
Pression artérielle, moyenne (DS) mm Hg		
Systolique	145 (23)	146 (24)
Diastolique	76 (12)	77 (12)
Traitement anti-hypertenseur	445 (51)	351 (50)
Diabète	133 (15)	108 (15)
Tabagisme	150 (17)	127 (18)
Antécédents d'IC ou d'IDM	302 (35)	243 (34)
Antécédents d'AVC ou d'AIT	131 (15)	102 (14)
HVG-ECG	122 (14)	105 (15)
Souffle cardiaque significatif	118 (14)	94 (13)

Abréviations : IC, insuffisance cardiaque congestive ; HVG-ECG, hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme ; IDM, infarctus du myocarde ; AVC, accident vasculaire cérébral ; AIT, accident ischémique transitoire.

* Les données sont présentées en nombre (%) sauf indication contraire.

† Sont exclus les participants sous warfarine à l'état basal. Distribution des décennies pour le début de la fibrillation atriale : 1960 - 1969, 8 % ; 1970 - 1979, 19 % ; 1980 - 1989, 28 % ; 1990 - 1999, 41 % ; 2000 - 2001, 4 %.

RÉSULTATS

Echantillon de l'étude et événements survenus

Le **Tableau 1** montre les caractéristiques des participants en vie et exempts d'AVC 30 jours après le début de la FA. Au cours d'un suivi moyen de 4,3 années (intervalle 30 jours - 10 ans), 111 sujets (13 %) ont eu un AVC et le critère AVC ou décès a été observé chez 485 sujets (56 %). Après analyse de suivi en écartant les utilisateurs de warfarine, il y avait 83 cas d'AVC et 382 cas d'AVC ou décès durant un suivi moyen de 4,0 années. Les taux bruts d'incidence étaient de 2,9 pour 100 personnes-années pour l'AVC (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 2,3 - 3,5) et de 13,4 pour 100 personnes-années pour le critère combiné (IC à 95 %, 12,5 - 14,3) après exclusion des utilisateurs de warfarine.

Modèles multivariés

Le **Tableau 2** montre les résultats de l'analyse avec un modèle de Cox à taux proportionnel pour l'AVC et le critère combiné AVC ou décès. Après exclusion des utilisateurs de warfarine et ajustement à l'âge et la pression artérielle systolique, les variables explicatives suivantes ont été entrées dans les modèles pas à pas pour l'AVC : sexe féminin, diabète, antécédent d'AVC ou d'AIT ; et pour le critère combiné : tabagisme, antécédents d'infarctus du myocarde ou d'IC, diabète, souffle cardiaque, HVG-ECG. Pour les deux critères de jugement, il n'y avait pas d'interaction significative entre l'utilisation de warfarine ou d'aspirine et l'une quelconque des variables explicatives. En ce qui concerne les analyses globales, les coefficients du modèle sont restés, pour l'essentiel, inchangés lorsque la warfarine était considérée comme une covariable dépendante du temps. Il n'y avait pas, non plus, de modification significative de

l'effet par l'âge, le sexe, le type de la cohorte, quelle que soit la variable explicative.

Scores de risque

Les **Figures 1** et **2** montrent les scores de risque pour l'AVC et le critère AVC ou décès. On peut ainsi estimer la probabilité d'AVC chez un individu donné en calculant un score, en points, d'après une estimation des facteurs de risque. Par exemple, un homme de 75 ans avec une pression artérielle systolique de 150 mm Hg, diabétique, est affecté d'un score de 12 points pour prédire l'AVC : 5 points pour l'âge, 0 point pour le sexe, 2 points pour la pression artérielle systolique, 5 points pour le diabète et 0 point pour les antécédents d'AVC ou d'AIT. Ce score correspond à une prévision de risque d'AVC de 16 % à 5 ans. On peut procéder de la même façon pour le critère combiné AVC ou décès, en s'aidant du score en points qui apparaît dans la **Figure 2**. Enfin la **Figure 3** fait apparaître l'influence croissante de certaines caractéristiques sur le risque d'AVC ou de décès chez des hommes et des femmes de 60 et 70 ans.

Il est possible de télécharger un feuillet informatisé permettant la prédiction du risque d'AVC et d'AVC ou décès chez un individu donné sur le site : <http://www.nhlbi.nih.gov/about/framingham/stroke/htm>.

Fiabilité et comparaison

Les participants ont été répartis en quintiles selon leur score prévisible de risque d'AVC à 5 ans, à savoir 7 % (quintile inférieur), 10 %, 14 % et 33 % (quintile supérieur). Ces taux prévisibles correspondaient étroitement aux taux d'AVC observés réellement à 5 ans dans chaque quintile : 8 %, 9 %, 13 %, 20 % et 29 %. Les scores de risque d'AVC et de critère combiné avaient une valeur respective de 7,6 et 6,5 pour la statistique de Hosmer-

UN SCORE PERMETTANT DE PRÉDIRE LE RISQUE D'ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL OU DE DÉCÈS DANS UNE POPULATION AVEC FIBRILLATION ATRIALE D'INSTALLATION RÉCENTE

Lemeshow; des valeurs ≤ 20 indiquent une bonne calibration. La statistique c était de 0,66 pour l'AVC et 0,70 pour le critère combiné. Les valeurs moyennes bootstrap validées des statistiques c (DS) étaient respectivement de 0,66 (0,03) pour l'AVC et

0,70 (0,01) pour le critère combiné. Les valeurs des statistiques c pour les autres échelles de risque testées dans notre échantillon étaient de 0,62 (CHADS₂), 0,62 (SPAF) et 0,61 (AFI).

La fiabilité du score d'AVC était la même parmi les utilisateurs d'aspirine ($n = 156$; statistique c , 0,67; statistique Hosmer-Lemeshow,^{14,1}) et les non-utilisateurs ($n = 549$ avec exclusion des cas à la mise en route du traitement par aspirine; statistique c , 0,064; statistique Hosmer-Lemeshow 5,1). Les résultats étaient également identiques pour les analyses excluant les participants avec flutter atrial ($n = 91$) ou antécédents d'AVC ou d'AIT ($n = 102$).

Le Tableau 3 montre la capacité des différentes échelles à identifier les personnes à faible risque. Si l'on utilise le score de risque, il y avait, parmi les participants de Framingham, une proportion de sujets à faible risque allant de 3,3 % à 30,6 % selon le seuil choisi. 14 % de la cohorte avait un score de risque ≤ 4 ce qui correspondait à un taux prévisible d'AVC $\leq 7,5$ % (taux moyen annuel $\leq 1,5$ %); pour ces sujets, le taux réel d'AVC a été de 1,1 pour 100 personnes-années. En utilisant les critères pour la strate inférieure dans chacune des autres échelles de risque, nous obtenons 6,4 % (AFI) à 17,3 % (SPAF) d'individus classés comme à faible risque, et le taux réel d'AVC, pour ces participants a été en fait de 0,9 à 2,3 pour 100 personnes-années.

COMMENTAIRES

Nous avons examiné quels étaient les facteurs prédictifs d'AVC d'une part et d'AVC ou décès d'autre part chez des individus avec FA d'installation récente; nous avons mis au point des scores cliniques de risque pour ces deux critères de jugement. Ces scores permettent d'estimer le risque absolu d'accident évolutif chez ces sujets dont la FA vient d'être diagnostiquée. Une telle évaluation pourrait permettre de conseiller utilement les patients et de faire les choix thérapeutiques appropriés. Nos résultats indiquent que, si la FA est associée à un risque d'AVC ou de décès globalement élevé, certains facteurs permettent une stratification facile des sujets à risque particulièrement élevé ou faible.

Facteurs de risque d'AVC ou de décès

Plusieurs études antérieures ont déjà analysé les facteurs de risque d'AVC au sein de cohortes d'essai clinique. Dans le travail des "AF Investigators", il est apparu que les facteurs suivants étaient associés à un risque d'AVC modéré ou fort: âge ≥ 65 ans, hypertension, diabète, antécédents d'AVC ou d'AIT.⁴ Ces résultats étaient fondés sur l'analyse de 81 événements cérébro-

Tableau 2. Rapports de risque en analyse multivariée*.

Variables	Rapports de risque (intervalle de confiance à 95 %)			
	AVC		AVC ou décès	
	Ensemble	Exclusion des cas sous warfarine	Ensemble	Exclusion des cas sous warfarine
Nb de participants avec un événement durant le suivi	111	83	485	382
Age, pour 10 années	1,34 (1,06-1,71)	1,32 (1,02-1,76)	2,13 (1,89-2,40)	2,13 (1,86-2,44)
Femmes	1,73 (1,16-2,59)	1,92 (1,20-3,07)
Pression artérielle systolique par incrément de 10 mm Hg	1,10 (1,01-1,19)	1,06 (0,97-1,17)	1,07 (1,03-1,11)	1,06 (1,02-1,11)
Diabète sucré	1,98 (1,25-3,13)	1,80 (1,43-3,13)	1,47 (1,16-1,85)	1,40 (1,07-1,83)
Antécédents d'AVC ou d'AIT	1,69 (1,06-2,71)	1,88 (1,09-3,26)	1,29 (1,02-1,63)	...
Antécédents d'IC ou d'IDM	1,64 (1,37-1,97)	1,65 (1,34-2,04)
Tabagisme	1,73 (1,35-2,22)	1,64 (1,23-2,18)
Souffle cardiaque significatif	1,57 (1,24-1,98)	1,43 (1,10-1,86)
HVG-ECG	1,18 (0,98-1,42)

Abbreviations : IC, insuffisance cardiaque congestive ; HVG-ECG, hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme ; points de suspension, variables explicatives non retenues dans les modèles pas à pas ; IDM, infarctus du myocarde ; AVC, accident vasculaire cérébral ; AIT, accident ischémique transitoire.

* L'âge et la pression artérielle systolique ont été forcés à entrer dans tous les modèles. D'autres variables entrées dans le modèle au niveau de significativité 0,10 sont incluses. Les analyses ont exclu les participants victime d'un événement durant les 30 jours suivant le début de la fibrillation atriale. Le suivi a été censuré après 10 ans. Le critère AVC n'inclut pas l'AIT.

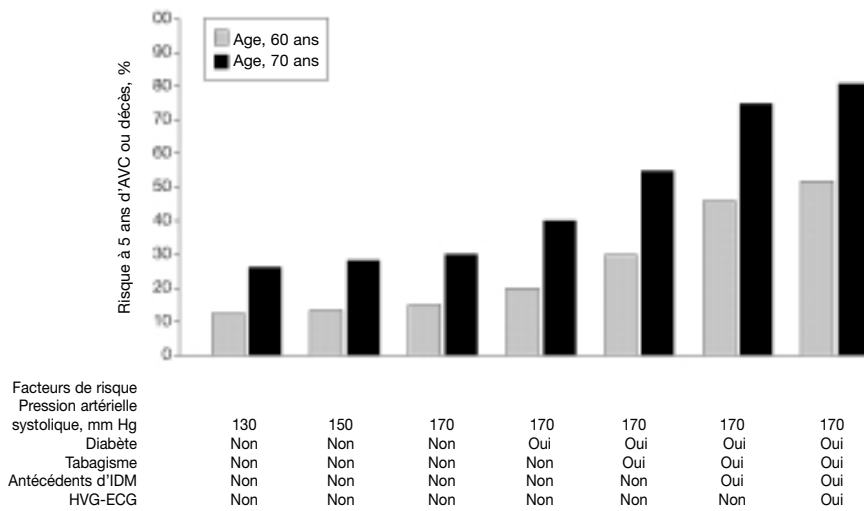
Figure 1. Risque prévisible d'AVC à 5 ans.

Etape 1		Etape 4		Risque prévisible d'AVC à 5 ans	
Age, années	Points	Diabète	Points	Total des points	Risque à 5 ans, %
55-59	0	Non	0	0-1	5
60-62	1	Oui	5	2-3	6
63-66	2	Etape 5		4	7
67-71	3			Antécédents d'AVC ou d'AIT	Points
72-74	4	Non	0	6-7	9
75-77	5	Oui	6	8	11
78-81	6	Etape 6		9	12
82-85	7			Additionner les points des étapes 1 à 5.	10
86-90	8	Consulter le tableau pour évaluer le risque prévisible d'AVC à 5 ans.	11	14	14
91-93	9	Etape 2		12	16
> 93	10			Sexe	Points
Etape 3		Masculin	0	14	19
		Féminin	6	15	21
Pression artérielle systolique, mm Hg	Points	Etape 5		17	26
< 120	0			18	28
120-139	1	19	31	20	34
140-159	2	21	37	21	37
160-179	3	22	41	22	41
> 179	4	23	44	23	44
Etape 2		24	48	24	48
		25	51	25	51
Etape 3		26	55	26	55
		27	59	27	59
Etape 4		28	63	28	63
		29	67	29	67
Etape 5		30	71	30	71
		31	75	31	75

L'estimation du risque à partir du nombre de points est une approximation de la fonction plus précise, en équation, disponible sous forme d'un tableau Excel sur <http://www.nhlbi.nih.gov/about/framingham/stroke.htm>. L'évaluation en points peut différer de celle obtenue par l'équation, surtout pour des patients avec une association inhabituelle de caractéristiques cliniques. AVC, accident vasculaire cérébral ; AIT, accident ischémique transitoire.

UN SCORE PERMETTANT DE PRÉDIRE LE RISQUE D'ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL OU DE DÉCÈS DANS UNE POPULATION AVEC FIBRILLATION ATRIALE D'INSTALLATION RÉCENTE

Figure 3. Impact de certains facteurs de risque sur le risque prévisible d'AVC ou de décès à 5 ans.



Les taux prévisibles d'événements s'appliquent aux hommes et aux femmes exempts de valvulopathie clinique. HVG-ECG indique une hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme ; IDM, infarctus du myocarde ; AVC, accident vasculaire cérébral.

performances dans la cohorte dont elle dérive.

L'évaluation de la validité interne de notre score de risque a montré que les taux d'événements réellement observés étaient très proches de ceux qui avaient pu être prédits, et ceci pour différents niveaux de risque des participants.³⁰ Le test statistique de Hosmer-Lemeshow effectué à ce sujet indique une bonne calibration, aussi bien pour l'ensemble de l'échantillon que pour différents sous-groupes. Les résultats des tests statistiques *c* pour les critères AVC d'une part, AVC ou décès d'autre part, étaient inférieurs à ceux obtenus par les scores de risque dans d'autres situations telles que les syndromes coronaires aigus.³¹ Ceci s'explique probablement par la durée plus longue de la période couverte par le score de FA, le risque de mortalité différent et l'origine plurifactorielle des AVC du sujet âgé. De plus, nous avons constaté que les tests statistiques *c* correspondant à d'autres échelles d'AVC étaient inférieurs à ceux d'une précédente étude de Gage et coll⁷; ceci pourrait s'expliquer par des différences d'échantillonnage (entre les patients de Medicare hospitalisés pour FA connue et les sujets de cette communauté avec FA d'installation récente) et de durée de suivi (suivi moyen de 1,2 année vs 4,0 années).

Utilisation de différentes échelles de risque

Un des intérêts fondamentaux des échelles prédictives du risque de la FA est d'identifier les patients à faible risque d'AVC. Les sujets dont le risque annuel d'AVC n'excède pas 2 % (soit 10 % environ sur 5 ans), pourraient ne pas tirer réellement bénéfice d'un traitement

par warfarine au lieu de l'aspirine^{9,32}; le risque d'AVC pourrait ne pas dépasser le risque de saignement potentiellement léthal observé sous warfarine.³³ Les échelles fondées sur des critères stricts d'âge et de condition clinique identifient correctement les individus à faible risque d'AVC mais peuvent manquer certains sujets âgés également à risque peu élevé (Tableau 3). A l'inverse, des critères trop larges pourraient aboutir à surestimer le nombre d'individus à faible risque d'AVC. Un avantage possible de l'échelle de Framingham par rapport à d'autres scores existants est une meilleure souplesse due au mode de calcul en points, où un score donné peut être obtenu par différentes combinaisons des caractéristiques patients. Par ailleurs, contrastant avec les échelles antérieures, le score de Framingham permet de qualifier plusieurs niveaux seuils de risque. Et ceci est important, dans la mesure où le niveau de risque "acceptable" peut dépendre de la situation clinique. Il n'en reste pas moins que d'autres études devront confirmer si ce score identifie correctement les sujets à bas risque au sein, d'autres cohortes.

Limites

Nous reconnaissons plusieurs limites à ce travail. Les données échocardiographiques n'ont pas été prises en compte dans le score de risque. Ceci est dû au fait que cet examen n'était pas disponible durant les deux premières décennies de l'étude. Parmi les échelles de risque antérieures, seul l'essai SPAF a inclus l'échocardiographie. Dans ce travail, la preuve échocardiographique d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche

pourrait se substituer à la notion d'IC clinique.^{5,6,34} En fait, compte tenu de l'association entre le dysfonctionnement ventriculaire gauche d'une part, l'âge et les maladies cardio-vasculaires d'autre part, les données échocardiographiques n'influencent pas notablement sur la stratification du risque d'après de simples critères cliniques.³⁵ Cependant, notre score pourrait sous estimer le risque d'AVC en cas de dysfonctionnement ventriculaire gauche significatif. L'influence d'autres données échocardiographiques telles que la dilatation atriale gauche et les calcifications de l'anneau mitral s'est révélée inconstante.^{34,36} Les recommandations actuelles conseillent un échocardiogramme chez tous patients avec FA récente en vue du bilan étiologique de l'arythmie.³⁷ Les individus sous warfarine ont été écartés des modèles utilisés pour établir les scores de risque. Le traitement anticoagulant n'ayant pas été prescrit au hasard, il est possible que l'exclusion de ces patients ait conduit à écarter de notre cohorte une partie de la population à risque maximal, créant ainsi un biais d'indications. Cependant, les résultats des modèles multivariés pour l'AVC étaient semblables avant et après retrait de ces sujets; il en était de même pour les modèles incluant la warfarine comme une covariable dépendante du temps. Enfin nous n'avons constaté aucune interaction significative entre la prise de warfarine et les covariables de nos modèles. Certains participants étaient sous aspirine qui réduit le risque thrombo-embolique de la FA.³⁸ Ainsi les taux événements observés pourraient-ils sous-estimer le risque d'AVC chez les patients qui ne sont pas sous aspirine. Cependant, il est vraisemblable que les patients en FA ne prenant pas de warfarine seraient placés sous aspirine s'ils ne recevaient pas, d'ailleurs, déjà ce médicament pour une autre indication cardio-vasculaire. Notons aussi que le score de risque s'est révélé aussi performant chez les utilisateurs ou non utilisateurs d'aspirine.

Nous n'avons pas fait de distinction entre la FA paroxystique et la FA chronique, ni entre FA et flutter atrial. Certaines données laissent penser que le risque d'AVC est semblable, que la FA soit paroxystique ou qu'elle soit permanente.³⁹ Bien que certaines études suggèrent un risque d'AVC plus bas dans le flutter atrial que dans la FA, une proportion substantielle d'individus avec flutter atrial a ensuite des épisodes de FA documentée; d'ailleurs, les résultats des modèles de prédiction du risque étaient identiques après exclusion des sujets en flutter atrial.⁴⁰⁻⁴² Nous n'avons pas réalisé d'ajustement pour le traitement hormonal substitutif⁹ car la prise en compte de cette thérapeutique était inconstante lors des consultations successives. Nous n'avons pas, non plus, recherché l'influence de comorbi-

UN SCORE PERMETTANT DE PRÉDIRE LE RISQUE D'ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL OU DE DÉCÈS DANS UNE POPULATION AVEC FIBRILLATION ATRIALE D'INSTALLATION RÉCENTE

dités non cardio-vasculaires sur les critères de jugement, telles que le cancer.

Il n'est pas exclu que la différence des intervalles de consultation au sein des deux cohortes de Framingham (originelles et descendantes) ait pu affecter les résultats; en fait, les critères de jugement cliniques (AVC et décès) ne sont aucunement liés à l'assiduité aux visites de Framingham. D'ailleurs, il n'y avait aucune interaction significative entre le type de la cohorte et un élément prédictif quelconque dans les modèles. Bien que la participation à une étude d'observations dans une cohorte puisse conduire à un diagnostic plus précoce de la FA, 76 % des cas de FA ont été diagnostiqués en dehors du suivi, soit à l'Hôpital, soit chez des médecins extérieurs à l'étude.

Enfin, il faut souligner que la cohorte de Framingham est très largement blanche. Bien que le score de risque de Framingham pour la maladie coronarienne se soit révélé plutôt performant dans des cohortes ethniquement et géographiquement diverses,³⁰ nous reconnaissons qu'il pourrait ne pas en être de même ici. Notre cohorte était plutôt âgée, mais ceci reflète bien l'âge auquel se présente la FA dans la communauté.

D'autres points forts méritent commentaires. Les cohortes de la Framingham Heart Study ont été suivies longitudinalement durant de nombreuses décennies, ce qui fournit une occasion unique d'étudier l'histoire naturelle de la FA avant la diffusion large des anticoagulants. La surveillance continue des cohortes vis-à-vis d'événements cardio-vasculaires, la validation de tout diagnostic d'AVC par un groupe de médecins et l'évaluation en routine des facteurs de risque cardio-vasculaire (facilitant les analyses multi-variées) représentent aussi des points forts de l'étude.

Implications cliniques

Bien que la FA soit une source importante de

morbi-mortalité dans la communauté, le risque qui lui est associé est éminemment variable. Il est donc apparu de plus en plus important aux médecins de pouvoir stratifier ce risque dans la FA. Nous proposons des scores susceptibles de prévoir le risque d'AVC ou de décès sur une période de 5 ans, chez un individu donné au moment du diagnostic. Cette évaluation du risque absolu est fondamentale pour prendre nombre de décisions cliniques dans la FA, telles que la mise en route d'un traitement anticoagulant ou l'arrêt temporaire de celui-ci lors d'actes chirurgicaux.^{7,43} Les anticoagulants pourraient ne pas être indiqués chez des sujets à faible risque prévisible. Dans la mesure où il existe à présent plusieurs échelles de risque dans la FA, il serait capital de valider cet outil clinique au sein d'une cohorte indépendante en comparant ses performances à celles d'échelles plus anciennes.

Contributions des auteurs : *conception et schéma de l'étude :* Wang, Levy, Vasan, Wolf, D'Agostino, Benjamin.

Recueil des données : Wang, Levy, D'Agostino, Larson, Benjamin.

Analyse et interprétation des données : Wang, Massaro, Levy, Vasan, D'Agostino, Kannel, Benjamin. Rédaction du manuscrit: Wang, Levy, Vasan, Benjamin.

Revue critique du manuscrit : Massaro, Levy, Vasan, Wolf, D'Agostino, Larson, Kannel, Benjamin.

Expertise statistique : Massaro, Levy, D'Agostino, Larson.

Obtention du financement : Wang, Vasan, Wolf, D'Agostino, Kannel, Benjamin.

Aide administrative, technique ou matérielle : Wolf. *Supervision de l'étude :* Vasan, Kannel, Benjamin.

Financement/Soutien : cette étude a été soutenue grâce aux bourses N01-HC-25195 and 1K24-HL-04334 (Dr Vasan), K23 HL074077-01 (Dr Wang) du National Heart, Lung, and Blood Institute et 5R01-NS-17950 du National Institute of Neurological Disorders and Stroke (Dr Wolf). Le Dr Wang a reçu le prix American College of Cardiology/Merck Adult Cardiology Fellowship Award. Le Dr Kannel est

soutenu en partie par le programme Framingham Heart Study Visiting Scientist Program, qui est soutenu par Servier Amérique.

Remerciements : nous remercions Lisa M. Sullivan, PhD, pour son aide dans le développement des tableaux des systèmes de score du risque.

BIBLIOGRAPHIE

- American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics—2003 Update*. Dallas, Tex: American Heart Association; 2002.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370-2375.
- Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology*. 1978; 28:973-977.
- Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. (published correction appears in *Arch Intern Med*. 1994; 154:2254). *Arch Intern Med*. 1994;154:1449-1457.
- SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. *JAMA*. 1998;279:1273-1277.
- The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation. I: clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med*. 1992;116:1-5.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864-2870.
- van Walraven C, Hart RG, Wells GA, et al. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med*. 2003;163:936-943.
- Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med*. 1999;131:688-695.
- Evans A, Kaira L. Are the results of randomized controlled trials on anticoagulation in patients with atrial fibrillation generalizable to clinical practice? *Arch Intern Med*. 2001;161:1443-1447.
- van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA*. 2002; 288:2441-2448.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-2497.
- 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.
- Lake FR, Cullen KJ, de Klerk NH, et al. Atrial fibrillation and mortality in an elderly population. *Aust N Z J Med*. 1989;19:321-326.
- Onundarson PT, Thorgeirsson G, Jonmundsson E, et al. Chronic atrial fibrillation—epidemiologic features and 14 year follow-up: a case control study. *Eur Heart J*. 1987;8:521-527.
- Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health*. 1951;41:279-286.
- Kannel WB, Feinleib M, McNamara PM, et al. An investigation of coronary heart disease in families: the Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol*. 1979; 110:281-290.
- Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram; prevalence, incidence, and mortality in the Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1969;71:89-105.
- Hart RG, Pearce LA, McBride R, et al. for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. Factors associated with ischemic

Tableau 3. Taux d'AVC chez les individus à faible risque. Utilisation d'autres échelles de risque.

Etude	Critères de risque faible	Proportion des participants, %*	Taux réel d'AVC dans la cohorte de Framingham pour 100 personnes-années†
Framingham	Score de risque ≤ 7 (taux prévisible d'AVC à 5 ans ≤ 10 %)	30,6	1,5
Framingham	Score de risque ≤ 4 (taux prévisible d'AVC à 5 ans ≤ 7,5 %)	14,3	1,1
Framingham	Score de risque ≤ 1 (taux prévisible d'AVC à 5 ans ≤ 5 %)	3,3	0
SPAF	Non femme âgée > 75 ans; pas d'IC, d'AVC ou d'AIT ancien ou d'hypertension‡	17,3	2,3
Van Walraven et coll [§]	Pas d'hypertension, d'angor, d'antécédent d'IDM, de diabète, d'antécédent d'AVC ou d'AIT§	15,7	1,9
CHADS ₂ ⁷	Age < 75 ans; pas d'IC, d'hypertension, de diabète, d'antécédent d'AVC ou d'AIT	10,2	1,7
AFI ⁴	Age < 65 ans; pas d'hypertension, de diabète, d'antécédent d'AVC ou d'AIT	6,4	0,9

Abréviations: AFI, Atrial Fibrillation Investigators; IC insuffisance cardiaque congestive; SPAF, Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators; AIT, accident ischémique transitoire; AVC, accident vasculaire cérébral.

Tout le suivi sous warfarine est censuré.

* Proportion de participants classés comme à faible risque, en appliquant les critères de chaque échelle de risque à la cohorte de Framingham.

† Taux réel d'AVC d'après les participants de la cohorte de Framingham. Certains des sujets, mais pas tous, étaient sous aspirine, qui diminue le risque d'AVC.

‡ L'hypertension est définie comme une pression artérielle systolique ≥ 160 mm Hg, diastolique ≥ 90 mm Hg ou la prise d'anti-hypertenseurs.

§ L'hypertension est définie comme une pression artérielle systolique ≥ 140 mm Hg ou la prise d'anti-hypertenseurs.

|| L'hypertension est définie comme une pression artérielle systolique ≥ 140 mm Hg, diastolique ≥ 90 mm Hg, ou la prise d'anti-hypertenseurs

UN SCORE PERMETTANT DE PRÉDIRE LE RISQUE D'ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL OU DE DÉCÈS DANS UNE POPULATION AVEC FIBRILLATION ATRIALE D'INSTALLATION RÉCENTE

- stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. *Stroke*. 1999;30:1223-1229.
20. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-1847.
21. Sullivan LM, Massaro MM, D'Agostino RB. Presentation of multivariate data for clinical use: the Framingham Risk Score Functions. *Stat Med*. In press.
22. Nam BH. *Discrimination and Calibration in Survival Analysis* [dissertation]. Boston, Mass: Boston University; 2000.
23. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143:29-36.
24. Laupacis A, Albers G, Dalen J, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest*. 1998;114 (suppl 5):579S-589S.
25. Cabin HS, Clubb KS, Hall C, et al. Risk for systemic embolization of atrial fibrillation without mitral stenosis. *Am J Cardiol*. 1990;65:1112-1116.
26. Novello P, Ajmar G, Bianchini D, et al. Ischemic stroke and atrial fibrillation: a clinical study. *Ital J Neurol Sci*. 1993;14:571-576.
27. Feinberg WM, Macy E, Cornell ES, et al, for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Plasmin- alpha2-antiplasmin complex in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 1999;82:100-103.
28. Gerds E, Oikarinen L, Palmieri V, et al. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Hypertension*. 2002;39:739-743.
29. Feinberg WM, Kronmal RA, Newman AB, et al. Stroke risk in an elderly population with atrial fibrillation. *J Gen Intern Med*. 1999;14:56-59.
30. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286:180-187.
31. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000;102:2031-2037.
32. Pearce LA, Hart RG, Halperin JL. Assessment of three schemes for stratifying stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Med*. 2000;109:45-51.
33. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, et al, for the National Consortium of Anticoagulation Clinics. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. *Ann Intern Med*. 1996;124:970-979.
34. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation, II: echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med*. 1992;116:6-12.
35. Kalra L, Perez I, Melbourn A. Risk assessment and anticoagulation for primary stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke*. 1999;30:1218-1222.
36. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med*. 1998;158:1316-1320.
37. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1231-1266.
38. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999;131:492-501.
39. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, et al, for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:183-187.
40. Seidl K, Hauer B, Schwick NG, et al. Risk of thromboembolic events in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol*. 1998;82:580-583.
41. Wood KA, Eisenberg SJ, Kalman JM, et al. Risk of thromboembolism in chronic atrial flutter. *Am J Cardiol*. 1997;79:1043-1047.
42. Biblo LA, Yuan Z, Quan KJ, et al. Risk of stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol*. 2001;87: 346-349.
43. Keaton C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med*. 1997;336:1506-1511.