



Les accidents vasculaires cérébraux chez les patients en fibrillation atriale: Prévalence et facteurs prédictifs

Silent stroke in patients with atrial fibrillation: Prevalence and predictive factors

Manel Ben Halima¹, Khaled Ezzaouia¹, Selim Boudiche¹, Bassem Rekik¹, Fathia Mghaieth¹, Sana Ouali¹, Asma Zidi², Mohamed Sami Mourali¹

1-Service des explorations fonctionnelles et de réanimation cardiologique, hôpital la Rabta, Faculté de Médecine de Tunis, Université Tunis El Manar

2-Service de radiologie. Institut Salah Azaiez, Faculté de Médecine de Tunis/Université Tunis El Manar

RÉSUMÉ

Introduction : Les lacunes ischémiques silencieuses sont des atteintes cérébrales non accompagnées de symptômes évocateurs d'accident vasculaire cérébral (AVC). Les tendances épidémiologiques actuelles suggèrent leur association indépendante avec la fibrillation atriale (FA). Cependant, cette association n'est pas encore bien définie.

Objectif : Evaluer la prévalence des AVC silencieux en cas de FA et déterminer ses facteurs prédictifs.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude transversale comprenant 37 patients suivis pour FA non valvulaire au service de cardiologie. Tous les participants ont eu une évaluation clinique et une IRM cérébrale.

Résultats : L'âge moyen était de 66 ± 7 ans avec un sexe ratio H/F à 0,76. La classe de FA la plus fréquente était la forme persistante (70 %). Un traitement anticoagulant oral était prescrit chez 32 patients (94,1 %). Les lacunes ischémiques ont été rapportées chez 9 patients (24,3%). Un âge ≥ 72 ans et un score CHA2DS2VASc ≥ 4 étaient significativement associés aux AVC silencieux à l'étude univariée avec des sensibilités respectivement de 77,8% et de 62,5% et des spécificités respectivement de 78,6% et de 92,3%. A l'étude multivariée, seul un score CHA2DS2VASc ≥ 4 était considéré comme facteur prédictif indépendant des ischémies silencieuses en cas de FA ($p=0,004$; OR ajusté=20 ; IC95% :2,6-152,6).

Conclusion : Nos résultats concernant l'association entre AVC silencieux et FA ont confirmé des preuves antérieures. Le dépistage de ces lésions chez les patients en FA à haut risque thromboembolique se présente comme une approche pertinente vue leur pronostic péjoratif.

Mots clés : Fibrillation atriale, ischémie silencieuse, imagerie cérébrale, prévalence

SUMMARY

Background : Silent strokes are damages of brain not accompanied by symptoms suggestive of stroke. Current epidemiological trends suggest their independent association with atrial fibrillation (AF). However, this association is not yet well defined.

Aim : To assess the prevalence of silent stroke in AF and determine its predictive factors.

Methods : We carried out a cross-sectional study enrolling 37 patients followed for non-valvular AF in the cardiology department. All participants had a clinical evaluation and brain MRI.

Results : The mean age was 66 ± 7 years with a sex ratio (M / F) of 0.76. The most common class of AF was the persistent form (70%). Oral anticoagulant therapy was prescribed in 32 patients (94.1%). Silent stroke were reported in 9 patients (24.3%).

Age ≥ 72 years and CHA2DS2VASc score ≥ 4 were significantly associated with silent strokes in the univariate study with sensitivities of 77.8% and 62.5% respectively and specificities of 78.6% and 92.3% respectively. In the multivariate study, only CHA2DS2VASc score ≥ 4 was considered to be an independent predictor of silent stroke in AF ($p = 0.004$; adjusted OR = 20; CI95%: 2.6-152.6).

Conclusions : Our results regarding the association between silent strokes and AF confirmed previous evidence. Screening for these lesions in AF patients at high thromboembolic risk appears to be a relevant approach given their poor prognosis.

Keywords : Atrial fibrillation, silent strokes, brain imaging, prevalence

Correspondance

Manel Ben Halima

Service des explorations fonctionnelles et de réanimation cardiologique, hôpital la Rabta / Faculté de Médecine de Tunis/ Université Tunis El Manar

manel.benhalima@yahoo.fr

INTRODUCTION

La fibrillation atriale (FA) est l'arythmie la plus fréquente en pratique clinique dont la prévalence augmente avec l'âge (1). La FA est associée à une importante morbi-mortalité, notamment liée au risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) cardio-embolique: En effet, elle multiplie par 5 le risque d'AVC selon l'étude Framingham (2).

Avec le développement des moyens d'imagerie cérébrale, de nombreuses études ont rapporté une association significative entre FA et AVC silencieux, définis par un syndrome lacunaire ischémique non accompagné de symptômes évocateurs d'AVC (3-6). Ces AVC sont certes cliniquement silencieux mais actuellement préoccupants en raison du dysfonctionnement cognitif et de la perte d'autonomie qu'ils peuvent engendrer (3,6). La coexistence entre FA et ischémies cérébrales silencieuses varie entre 13% et 48% selon la littérature (7-9). Plusieurs études se sont intéressées à identifier les facteurs de risque des AVC silencieux vu leur association indépendante avec la FA, leur impact pronostic péjoratif et leurs implications thérapeutiques (7).

Cependant, la prévalence, les facteurs de risque ainsi que l'impact clinique des ischémies cérébrales silencieuses chez la population en FA ne sont pas encore bien établis dans la littérature.

L'objectif de notre travail était d'évaluer la prévalence des AVC silencieux dans une population suivie pour FA et d'identifier les facteurs de risque associés.

MÉTHODES

Type de l'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle transversale évaluative, menée dans le service des explorations fonctionnelles et de réanimation cardiologique de l'hôpital Rabta entre Janvier 2018 et décembre 2018.

Population d'étude

Nous avons inclus des patients âgés de plus de 45 ans, suivis pour FA non valvulaire depuis plus de 12 mois et dont le diagnostic a été retenu par un électrocardiogramme (ECG) 12 dérivations (10). Les patients ayant une FA valvulaire et ceux aux antécédents connus d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) n'ont pas été inclus.

Protocole de l'étude

Pour chaque patient nous avons précisé les caractéristiques démographiques, les facteurs de risque cardio-vasculaires, le score de CHA2DS2VASc et le score HASBLED (10). Nous avons également précisé la classe de la FA (paroxystique, persistante, permanente), l'ancienneté de la FA, les données échocardiographiques, la stratégie thérapeutique rythmique (contrôle du rythme ou de la fréquence cardiaque), le traitement anti-arythmique ainsi que le traitement anticoagulant.

Une échocardiographie trans-thoracique a été réalisée chez tous les patients. Une dysfonction ventriculaire gauche systolique a été définie par une fraction d'éjection systolique du ventricule gauche (FEVG) <40%. Une dilatation de l'oreillette gauche a été retenue quand la surface de l'oreillette gauche dépassait 20cm². Une hypertension artérielle pulmonaire a été retenue lorsque la pression artérielle pulmonaire systolique était supérieure à 35-40 mmHg au repos.

Un pic de l'onde S à l'anneau tricuspide au doppler tissulaire inférieur à 11,5 cm/s définissait l'existence d'une dysfonction ventriculaire droite.

Tous les patients ont été explorés par une IRM cérébrale avec angio-MR 1,5 Tesla à la recherche de lésions anatomiques silencieuses (11). Cet examen a été interprété par un radiologue expérimenté en réalisant des coupes axiales en pondération T1, T2, FLAIR (Fluid attenuation inversion recovery), T2* écho de gradient pondérée en T2, ainsi que des coupes sagittales et coronales T2 et des coupes axiales T1 après injection de gadolinium.

Analyse statistique

La saisie des données et l'analyse statistique ont été réalisées à l'aide du logiciel « Statistical Package for the Social Sciences » (SPSS) dans sa 23^{ème} version en langue française.

Nous avons procédé au calcul des fréquences simples et des fréquences relatives (pourcentage) pour les variables qualitatives et au calcul des moyennes et des écarts-types ainsi que la détermination des valeurs extrêmes pour les variables quantitatives.

Nous avons utilisé le test t de Student pour séries indépendantes afin de comparer les moyennes sur séries

indépendantes, le test Chi carré pour la comparaison des pourcentages et en cas de non-validité de ce test, le test exact de Fisher.

Nous avons conduit une analyse multivariée par régression logistique binaire avec la méthode pas à pas descendante. L'analyse multivariée a permis de calculer des odds ratios ajustés mesurant le rôle propre de chaque facteur.

Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

Considérations éthiques

Tous les patients inclus dans cette étude ont été informés oralement des objectifs de l'étude. Ils ont été par ailleurs mis au courant, que leurs données personnelles ne seront transmises que sous une forme anonyme à des fins de recherche et ont consenti oralement de façon éclairée.

RÉSULTATS

Caractéristiques de la population

Nous avons colligé dans cette étude 37 patients suivis pour FA non valvulaire dont l'âge moyen était de 66 ± 7 ans avec une prédominance féminine (sexe ratio H/F à 0,76).

L'hypertension artérielle (HTA), la dyslipidémie, l'obésité, le diabète et le tabagisme ont été rapportés respectivement chez 19 (55,9%), 13 (35,1%), 13 (35,1%), 9 (26,5%) et 8 patients (21%).

Concernant les comorbidités associées, une insuffisance coronaire était retrouvée chez 9 patients (26,5 %). Le score CHA2DS2VASc moyen était à $2,6 \pm 1,6$. Vingt-huit patients (76,5%) étaient classés à haut risque thromboembolique défini par un score CHA2DS2VASc ≥ 2 . Le score HASBLED moyen était à $1 \pm 0,8$.

Concernant l'évaluation échocardiographique, La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) moyenne était de $56,5 \pm 11$ % avec des valeurs extrêmes allant de 25% à 77% et une dysfonction ventriculaire gauche systolique a été retrouvée chez cinq patients (14,7 %). La surface moyenne de l'oreillette gauche (OG) a été de $22,2 \pm 6,4$ cm² et une dilatation de l'OG a été rapportée chez 19 patients (55,9%). Une altération de la fonction ventriculaire droite et une hypertension artérielle pulmonaire ont été constatées respectivement chez 20,6% et 38,2% des patients en FA.

La FA était paroxystique chez neuf patients (24,3 %), persistante chez deux patients (5,7 %) et permanente chez 26 patients (70 %) avec une ancienneté moyenne de 16 ans et des extrêmes allant de 12 à 32 ans.

Concernant la prise en charge thérapeutique, une stratégie contrôle du rythme a été adoptée chez neuf patients (26,5 %) et un traitement anticoagulant oral a été prescrit chez 32 patients (94,1%).

Prévalence des accidents vasculaires cérébraux silencieux et des autres lésions cérébrales

Les lacunes cérébrales ischémiques silencieuses ont été constatées chez 9 patients soit une prévalence à 24,3%. Les autres lésions cérébrales étaient représentées par la leucoaraiose et par l'atrophie cérébrale respectivement chez 13 (35%) et 5 patients (13%). L'angio-MR artérielle et veineuse n'ont pas décelé d'anomalies vasculaires.

Facteurs prédictifs des ischémies cérébrales silencieuses

Analyse univariée

Nous avons déterminé à partir de la courbe ROC, un âge de 72 ans comme valeur seuil au-delà de laquelle il y avait une augmentation significative de la prévalence des lacunes ischémiques chez les patients en FA non valvulaire (50% versus 22,2% ; $p=0,004$, OR=10,5 ; IC_{95%} : 1,75-62,8) avec une sensibilité de 77,8% et une spécificité de 78,6%.

Le score CHA2DS2-VASc moyen était significativement plus élevé chez les patients ayant des lacunes ischémiques ($4 \pm 1,69$ versus $2,26 \pm 1,4$; $p=0,006$).

Nous avons objectivé par ailleurs à partir de la courbe ROC, qu'un score CHA2DS2VASc ≥ 4 était significativement plus associé au diagnostic positif des AVC silencieux (66,7% versus 10% ; $p=0,004$; OR=20 ; IC_{95%} : 2,6-152,6) avec une sensibilité de 62,5% et une spécificité de 92,3%.

Les lacunes cérébrales silencieuses ainsi que les autres lésions radiologiques étaient plus fréquentes chez les patients en FA chronique mais la différence n'était pas significative (tableau1). Nous avons remarqué également que l'ancienneté de la FA était plus importante chez les patients avec lacunes ischémiques sans atteindre le seuil de significativité ($18 \pm 6,23$ ans versus $15,76 \pm 3,95$ ans ; $p=0,2$).

Tableau 1. Comparaison des lésions cérébrales chez les patients en fibrillation atriale chronique et paroxystique.

Atteinte cérébrale	Patients en fibrillation atriale permanente (n=26)	Patients en fibrillation atriale paroxystique (n=9)	P
Lacunes ischémiques	8 (30,7%)	1 (11 %)	0,2
Leucopathie vasculaire	11 (29,8%)	2 (22%)	0,1
Atrophie cérébrale	5 (19,2%)	0	0,1

La dilatation de l'OG ainsi que la dysfonction VG étaient plus fréquentes dans le groupe de patients ayant un AVC silencieux mais l'association n'était pas significative avec respectivement p à 0,053 et 0,07.

Toutes les anomalies cérébrales constatées à l'IRM cérébrale étaient plus fréquemment notées chez les patients sous acenocoumarol mais sans différence significative (p=0,5)

Les résultats de l'étude univariée sont illustrés dans le tableau 2.

Analyse multivariée

A l'étude multivariée, seul un score CHA2DS2VASc ≥ 4 était considéré comme facteur prédictif indépendant des AVC silencieux dans la population en FA (p=0,004 ;OR ajusté=20 ; IC_{95%}:2,6-152,6)

DISCUSSION

Dans notre étude, la prévalence des AVC silencieux était de 24,3% chez les patients suivis pour FA non valvulaire. Nos résultats rejoignent les données de la littérature. En effet, la prévalence des ischémies cérébrales silencieuses en cas de FA est importante, variant de 13% à 48% selon les études (7-9).

Concernant les anomalies radiologiques, les atteintes ischémiques cérébrales silencieuses sont les lésions cérébrales les plus décrites dans la littérature. Depuis leur première description par Fisher et al. en 1965 dans des séries d'autopsie, les ischémies silencieuses sont de plus en plus décrites dans les explorations d'imagerie chez des patients avec troubles cognitifs (12). Cependant, malgré la haute sensibilité actuelle des modalités radiologiques, ces lésions sont encore peu comprises. L'IRM cérébrale paraît

être l'examen de choix pour la détection de ces petits infarctus essentiellement sous corticaux (13-15) et pour l'étude des atteintes de micro-angiopathie de la substance blanche liées à la FA par dysfonction endothéliale et par bas débit cérébral (16).

Tableau 2: Etude univariée des facteurs prédictifs des ischémies cérébrales silencieuses chez les patients en fibrillation atriale

Variable	P	Odds Ratio	IC (95%)
Facteurs socio-démographiques			
· Age ≥ 72 ans*	0,004	8,19	1,75-62,8
· Sexe féminin	0,1	0,26	0,05-1,3
Facteurs de risque cardio-vasculaires			
· Hypertension artérielle	0,1	0,3	0,07-1,3
· Diabète	0,2	0,3	0,08-1,4
· Dyslipidémie	0,8	1,53	1,57-2,7
· Obésité	0,7	1,5	0,6-1,86
· Tabagisme	0,1	0,7	0,6-1,86
Données cardio-vasculaires			
· Type de fibrillation atriale (chronique)	0,5	2,6	1,5-4
· Ancienneté de la fibrillation atriale (années)	0,2	2	0,7-6,2
Scores de risque thrombo-embolique et hémorragique			
· CHA2DS2VASc $\geq 4^*$	0,004	20	2,6-152,6
· HASBLED ≥ 3	0,1	1	0,7-1,3
Paramètres échocardiographiques			
· Dysfonction systolique VG	0,07	0,13	0,013-1,06
· Dysfonction VD	0,2	0,37	0,06-2,24
· Dilatation de l'OG	0,053	8,19	0,87-76,92
· HTAP	0,3	0,47	0,1-2,16

VG : Ventricule gauche VD : Ventricule droit OG : Oreillette gauche HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire * : p<0,05

Les infarctus silencieux engendrés par la FA sont dus à la stase sanguine et l'état d'hypercoagulabilité vasculaire par augmentation du taux de fibrinogène plasmatique (17) et de prothrombine (18). Avec le développement des moyens d'imagerie cérébrale, la coexistence de ce trouble de rythme avec les ischémies silencieuses varie entre 13% et 48% (7-9) selon la littérature.

En effet, Das et al. (19) ont réalisé une étude longitudinale incluant 2040 patients indemnes d'AVC d'âge moyen de 62 ± 9 ans. Parmi les facteurs de risque, la présence de FA dans cette cohorte de Framingham était significativement corrélée à la survenue d'ischémie silencieuse (OR= 2,16; IC_{95%} : 1,07– 4,40). Ces mêmes conclusions ont été rapportées par Kalantarian et al. (20) dans leur méta-analyse où la FA était significativement associée à la présence des AVC silencieux et ceci indépendamment du type de la FA (OR, 2,62 ; IC_{95%} : 1,81 -3,80). Cette méta-analyse attestant le risque important d'ischémie silencieuse avait des points forts importants à signaler : la haute sensibilité des moyens d'imagerie choisies pour détecter les lacunes cérébrales ischémiques, la stricte adhésion aux critères diagnostiques des ischémies silencieuses et enfin l'ajustement de tous les facteurs de confusion.

Cependant, d'autres études n'ont pas conclu à une relation entre FA et ischémie cérébrale silencieuse. Chen et al. (21) dans l'étude ARIC ont exploré par une IRM cérébrale 994 adultes en FA et n'ont pas conclu au rôle de la FA dans la genèse du syndrome lacunaire. Cela semble être expliqué par l'âge relativement jeune des participants ($49 \pm 7,7$ ans) comparé à l'âge moyen rapporté dans notre travail (66 ± 7 ans). D'autres travaux également n'ont pas trouvé d'association significative (22-24). Cette divergence émane essentiellement de l'ancienneté de ces études avec l'absence de développement et de sensibilité des techniques d'imagerie traditionnelle pour la détection de ces lésions intracrâniennes infra-cliniques.

Le développement des moyens d'imagerie cérébrale a mis en évidence également l'existence de certaines particularités anatomiques de ces ischémies concernant leur origine, leur nombre et leur distribution. Dans ce contexte, Sugioka et al. (25) ont conclu que la majorité des lésions ischémiques cérébrales associées à la FA étaient multiples (61%) et de petite taille (<15mm) (84%).

Par ailleurs, plusieurs études ont démontré que ces lacunes ischémiques étaient de localisation diffuse, bilatérale, superficielle corticale ou sous-corticale au niveau du lobe frontal ou pariétal (20, 26,27).

Ces infarctus cérébraux silencieux ne s'accompagnant pas de déficit neurologique évident suggérant un AVC, doubleraient le risque d'AVC (7). En tenant compte de la prévalence élevée des ischémies silencieuses et de leur localisation au cours de la FA, plusieurs études

étaient suggestives du rôle de la FA dans la genèse de troubles cognitifs en rapport avec ces lésions ischémiques silencieuses (7,20-22,26). Néanmoins, le mécanisme par lequel les AVC silencieux et le déclin cognitif sont liés n'est pas totalement élucidé.

Certaines études ont essayé d'identifier des facteurs cliniques simples prédictifs des AVC silencieux chez les patients en FA vu leur association puissante et leur impact pronostique péjoratif.

Dans notre travail, nous avons constaté qu'un âge ≥ 72 ans était associé à une augmentation significative de la prévalence des lacunes ischémiques chez les patients en FA non valvulaire ($p=0,004$, OR=10,5 ; IC_{95%} : 1,75-62,8) avec une sensibilité de 77,8% et une spécificité de 78,6 %.

Plusieurs facteurs de risque associés ont été rapportés dans la littérature tels que l'âge, l'HTA, le syndrome métabolique et les maladies rénales chroniques (28,29).

L'âge et l'HTA ont été considérés comme les deux principaux facteurs de risque d'infarctus silencieux dans la littérature (28). Cela a suggéré une contribution importante des pathologies des petites artères dans la physiopathologie des infarctus silencieux, tout comme la fréquente association à la leucoaraïose. En revanche, l'absence de données convaincantes pour les autres facteurs de risque vasculaires est sans doute expliquée par les petits effectifs étudiés.

Nous avons noté également que la FA persistante était plus associée aux AVC silencieux que la FA paroxystique suggérant ainsi une relation dose-effet de la FA mais la différence n'était pas significative. A l'étude multivariée, seul un score CHA₂DS₂VASc ≥ 4 était considéré comme facteur prédictif indépendant d'AVC silencieux dans la population en FA ($p=0,004$; OR ajusté=20 ; IC_{95%} :2,6-152,6).

Certaines études ont montré que des scores CHA₂DS₂ et CHA₂DS₂-VASc plus élevés prédisaient la survenue des ischémies silencieuses et de démence chez les patients en FA (30,31). Ce constat n'est pas surprenant, étant donné que ces scores intègrent plusieurs facteurs de risque communs, particulièrement l'âge qui constitue le facteur de risque le plus puissant des ischémies silencieuses et des altérations cognitives.

Sugioka et al. (25) ont également étudié les facteurs prédictifs d'AVC silencieux dans la population en FA en

se basant sur l'échographie transoesophagienne et ont trouvé que les patients en FA avec ischémie cérébrale silencieuse avaient des thrombi intra-atriales, un contraste spontané et des plaques compliquées au niveau de l'arc aortique.

Nous n'avons pas constaté de relation entre AVC silencieux et prescription des anticoagulants qui constituent le traitement de référence de la FA pour prévenir le risque des AVC thrombo-emboliques (10). Bien que l'efficacité de ces thérapies pour réduire le risque d'AVC a fait l'objet d'essais contrôlés randomisés, leur effet sur les ischémies cérébrales silencieuses n'est pas encore établi.

Limites de l'étude : La principale limite de ce travail était représentée par le faible effectif de la population d'étude (n=37) qui était lié à la difficulté de l'accessibilité à l'IRM cérébrale. Notre étude n'a pas inclus des témoins avec une exploration neuroradiologique pour évaluer l'association indépendante entre FA et AVC silencieux. Par ailleurs, nous n'avons pas réalisé d'exploration neuropsychologique pour étudier l'impact des ces ischémies silencieuses sur la fonction cognitive.

CONCLUSIONS

A travers cette étude, nous avons constaté que les AVC silencieux constituent une complication fréquente de la FA non valvulaire.

Le dépistage systématique de ces ischémies silencieuses chez les patients en FA, se présente ainsi comme une approche pertinente vu une incidence qui peut atteindre 50% et leur impact pronostique péjoratif. Néanmoins le problème de coût de l'IRM cérébrale comme moyen de détection performant se pose en plus de l'absence de scores cliniques fiables pouvant trier les patients qui doivent en bénéficier.

En se basant sur les résultats de notre étude, ces scores pourraient avoir comme critères la présence d'un âge supérieure à 72 ans ainsi qu'un score CHA2DS2VASc ≥ 4 . D'autres études à grande échelle, puissantes sur le plan épidémiologique sont nécessaires pour confirmer ces hypothèses.

RÉFÉRENCES

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. 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 (18):2370-5
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8
3. Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, et al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(21):1990-1997.
4. Raiha I, Tarvonen S, Kurki T, Rajala T, Sourander L. Relationship between vascular factors and white matter low attenuation of the brain. *Acta Neurol Scand*. 1993;87(4):286-9.
5. Kempster PA, Gerraty RP, Gates PC. Asymptomatic cerebral infarction in patients with chronic atrial fibrillation. *Stroke*. 1988;19(8):955-7.
6. Stefans H, Amar DO, Aspelund T, et al. Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts. *Stroke*. 2013;44(4):1020-1025.
7. Hahne K, Mönnig G, Samol A. Atrial fibrillation and silent stroke: links, risks, and challenges. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:65-74
8. Ezekowitz MD, James KE, Nazarian SM, Davenport J, Broderick JP, Gupta SR, Thadani V, Meyer ML, Bridgers SL. Silent cerebral infarction in patients with non rheumatic atrial fibrillation. The Veterans Affairs Stroke Prevention in Non rheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *Circulation*. 1995;92(8):2178-2182
9. Petersen P, Madsen E B, Brun B, Pedersen F, Gyldensted C, Boysen G. Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation. *Stroke*. 1987;18(6):1098-1100
10. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962
11. Cordonnier C, Leys D. Lésions vasculaires « silencieuses » et démences. *Pratique Neurologique-FMC*.201 ;2:149-157
12. Fisher CM. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. *Neurology*. 1965;15:774-784
13. Zhu Y-C, Dufouil C, Tzourio C, Chabriat H. Silent brain infarcts: a review of MRI diagnostic criteria. *Stroke*.2011;42(4):1140-1145
14. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2010;69:292-302
15. Bryan RN, Cai J, Burke G, Hutchinson RG, Liao D, Toole JF, Dagher AP, Cooper L. Prevalence and Anatomic Characteristics of Infarct-like Lesions on MR Images of Middle-Aged Adults: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *American Journal of Neuroradiology*. 1999;20:1273-1280
16. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical

- characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010;9:689–701
17. Stec J, Silbershatz H, Tofler Geoffrey H, Matheny Travis H, Sutherland P, et al.. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Population. *Circulation.* 2000;102(14):1634–1638
 18. Roldán V, Marín F, Blann AD, García A, Marco P, Sogorb F, Lip GYH. Interleukin-6, endothelial activation and thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2006; 24:1373–1380
 19. Das RR, Seshadri S, Beiser AS, et al. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring study. *Stroke.* 2008;39:2929–2935
 20. Kalantarian S, Ay H, Gollub RL, Lee H, Retzepi K, Mansour M, Ruskin JN. Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarctions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;161(9):650-8
 21. Chen LY, Lopez FL, Gottesman RF, Huxley RR, Agarwal SK, Loehr L, Mosley T, Alonso A. Atrial fibrillation and cognitive decline—The role of subclinical cerebral infarcts: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke.* 2014;45:2568–2574
 22. Sabatini T, Frisoni GB, Barbisoni P, Bellelli G, Rozzini R, Trabucchi M. Atrial fibrillation and cognitive disorders in older people. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2000;48:387–390
 23. Howard G, Wagenknecht Lynne E., Cai J, Cooper L, Kraut A., Toole F. Cigarette Smoking and Other Risk Factors for Silent Cerebral Infarction in the General Population. *Stroke.* 1998;29:913–917
 24. Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ .Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2007;6:611–619
 25. Sugioka K, Takagi M, Sakamoto S, et al. Predictors of silent brain infarction on magnetic resonance imaging in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A transesophageal echocardiographic study. *American Heart Journal.* 2015;169:783–790
 26. Graff-Radford J, Madhavan M, Vemuri P, et al. Atrial fibrillation, cognitive impairment and neuroimaging. *Alzheimers Dement.* 2016;12:391–398
 27. Yatsu FM, Shaltoni HM. Implications of silent strokes. *Curr Atheroscler Rep.* 2004; 6:307–313
 28. Fanning JP, Wong AA, Fraser JF. The epidemiology of silent brain infarction :a systematic review of population-based cohorts. *BMC Med.* 2014;12:119-129.
 29. Toyoda G, Bokura H, Mitaki S, et al. Association of mild kidney dysfunction with silent brain lesions in neurologically normal subjects. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2015;5(1):22–27
 30. Ball J, Carrington MJ, Stewart S, on behalf of the SAFETY investigators. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management? *Heart.*2013; 99:542–547
 31. Kobayashi A, Iguchi M, Shimizu S, Uchiyama S. Silent cerebral infarcts and cerebral white matter lesions in patients with non valvular atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012;21(4):310–317.