



# RECOMMANDATIONS CANADIENNES POUR LES PRATIQUES OPTIMALES DE SOINS DE L'AVC

## Recommandations concernant l'utilisation de l'acide acétylsalicylique (AAS) en prévention des événements vasculaires

*Theodore Wein (auteur principal), Patrice Lindsay (auteure-ressource), Norine Foley, David G. Gladstone, Alexandre Poppe, Alan Bell, Leanne K. Casaubon, Shelagh Coutts, Jafna Cox, James Douketis, Thalia Field, Laura Gioia, Jeffrey Habert, Eddy Lang, Shamir Mehta, Christine Papoushek, William Semchuk, Mikul Sharma, Jacob Udell, Stephanie Lawrence, Anita Mountain, Gord Gubitz, Dariush Dowlathshahi, Andrea de Jong, Anne Simard, et Eric E. Smith (auteur en chef), au nom du groupe de rédaction du chapitre sur la prévention de l'AVC de 2019. Patrice Lindsay, Anita Mountain, Gord Gubitz, Dariush Dowlathshahi et Eric E. Smith (réviseurs) des Recommandations canadiennes pour les pratiques optimales de soins de l'AVC, septième édition; au nom du comité consultatif canadien sur les pratiques optimales en matière de soins de l'AVC et du comité consultatif canadien sur la qualité des soins de l'AVC, 2020; Ottawa (Ontario) Canada : Cœur + AVC. En collaboration avec le Consortium Neurovasculaire Canadien.*

© 2020 Cœur + AVC  
Mars 2020

## RECOMMANDATIONS CANADIENNES POUR LES PRATIQUES OPTIMALES DE SOINS DE L'AVC

*Septième édition*

### L'acide acétylsalicylique pour la prévention d'événements vasculaires

#### Table des matières

Sujet	Page
<b>Introduction et aperçu</b>	
Introduction et aperçu	3
Profil des maladies du cœur, de l'AVC et des déficits cognitifs d'origine vasculaire au Canada	4
Méthodologie d'élaboration des lignes directrices	5
Remerciements, financement, citation	7
<b>Recommandations canadiennes pour les pratiques optimales de soins de l'AVC L'acide acétylsalicylique pour la prévention d'événements vasculaires</b>	
Définitions	10
Recommandations concernant l'utilisation de l'acide acétylsalicylique en prévention des événements vasculaires	12
Résumé des données probantes	15
Annexe 1 – Membres du groupe de rédaction et examinateurs externes	20
Annexe 2 – Tableau comparatif des essais récents sur l'AAS	26

## INTRODUCTION ET APERÇU

Les *Recommandations canadiennes pour les pratiques optimales de soins de l'AVC* (ci-après, les « Recommandations ») offrent des lignes directrices actualisées et fondées sur des données probantes pour la prévention et la prise en charge des maladies du cœur et de l'AVC, et promeuvent le rétablissement optimal et la réintégration des personnes touchées par ces affections (patients, familles et aidants). Les recommandations concernant *l'utilisation de l'acide acétylsalicylique en prévention des événements vasculaires* sont un nouvel ajout au groupe de lignes directrices comprises dans les Recommandations. **Elles sont uniques en ce sens qu'elles ne sont pas seulement axées sur l'AVC; elles s'appliquent plutôt à la prévention d'un éventail d'affections, notamment les maladies cardiovasculaires, les maladies vasculaires cérébrales, les déficits cognitifs d'origine vasculaire et les maladies artérielles périphériques (MAP).** Ce chapitre a été élaboré en réponse aux nouvelles données probantes émergentes sur l'utilisation de l'AAS pour la prévention primaire et à une évaluation actualisée de l'équilibre entre les risques et les bienfaits de l'utilisation prophylactique de l'AAS pour réduire le risque cardiovasculaire. Ces recommandations ont été élaborées en réponse à un besoin de directives des professionnels de la santé et du public à la suite de la publication de plusieurs rapports de recherche récents sur ce sujet. L'information publique sur ce sujet sera également mise à jour en fonction des résultats de ce processus rigoureux d'élaboration de lignes directrices.

Plusieurs organismes ont participé à l'élaboration de ces recommandations. Cet engagement permet de diffuser un seul message cohérent sur ce sujet auprès des professionnels de la santé et du public. L'élaboration, la diffusion et l'adoption de ces recommandations ont pour but d'optimiser à l'échelle du pays les soins fondés sur des données probantes, de réduire les variations dans les soins fournis et de diminuer l'écart entre les connaissances actuelles et la pratique clinique.

Le thème de la septième édition des Recommandations est : « **établir des liens pour optimiser les résultats individuels** ». La collaboration entre plusieurs organismes pour l'élaboration des recommandations relatives à l'utilisation de l'AAS pour la prévention des maladies vasculaires est un excellent exemple de l'établissement de ces liens. Cette collaboration renforce la crédibilité et l'adoption de ces recommandations en fournissant un message cohérent à tous les groupes concernés par les maladies représentées. Les membres du groupe de rédaction des présentes recommandations, lesquels sont des spécialistes des maladies du cœur, de l'AVC et des déficits cognitifs d'origine vasculaire, affirment avoir reçu de nombreux appels de leurs collègues de la communauté pour les conseiller sur l'utilisation de l'AAS en prévention primaire.

La septième édition des Recommandations comprend une approche holistique élargie qui tient compte des liens entre le cœur et le cerveau, ainsi que des comorbidités et de la complexité croissante des cas des personnes touchées par les maladies du cœur, l'AVC et les déficits cognitifs d'origine vasculaire. Cette collaboration et les présentes recommandations sur l'AAS démontrent une fois de plus les liens entre le cœur et le cerveau, un thème prioritaire sur lequel Cœur + AVC a lancé une approche à plusieurs volets pour favoriser la sensibilisation et l'intégration dans la recherche, la planification et les changements systémiques, et la prestation des soins. De plus, cette septième édition sous-tend un examen ciblé de la représentation selon le sexe et le genre dans les essais cliniques précurseurs sur lesquels les recommandations sont fondées. L'objectif était de déterminer la mesure dans laquelle les données probantes disponibles ont inclus des sujets masculins et féminins dans des proportions suffisantes pour pouvoir détecter des résultats spécifiques et les généraliser pour une population plus vaste. Ces conclusions sont présentées dans les sections de discussion du chapitre et sont intégrées dans les recommandations proprement dites, le cas échéant.

## Profil des maladies du cœur, de l'AVC et des déficits cognitifs d'origine vasculaire au Canada

- Nous savons que l'AVC est une affection hautement évitable dont tous les facteurs de risque combinés représentent 88,8 % du fardeau mondial de l'AVC (Feigin, 2017).
- L'étude INTERHEART (Yusuf et Lancet, 2004) a révélé que le tabagisme, un rapport apo B-apo A1 élevé, des antécédents d'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité abdominale, les facteurs psychosociaux, la consommation quotidienne de légumes et de fruits, la consommation d'alcool et l'activité physique régulière étaient tous considérablement liés à l'infarctus aigu du myocarde (valeur de  $p = < 0,0001$  pour tous les facteurs de risque et  $p = 0,03$  pour l'alcool). Ensemble, ces 9 facteurs de risque représentaient 90 % de la fraction étiologique du risque (FER) d'infarctus du myocarde chez les hommes et 94 % chez les femmes.
- Selon un sondage commandé par Cœur + AVC, moins de la moitié des répondants étaient très conscients de leurs facteurs de risque. Le facteur de risque le plus reconnu est une alimentation de faible qualité à 41 %, suivi du tabagisme à 28 % et du manque d'activité physique à 27 %. Seulement 10 % des répondants ont noté l'hypertension artérielle comme un facteur de risque même s'il s'agit de l'un des plus importants pour ces affections.
- En 2016, les maladies du cœur, l'AVC et les déficits cognitifs d'origine vasculaire ont entraîné 270 204 hospitalisations (à l'exclusion du Québec), dont 107 391 pour les femmes et 162 813 pour les hommes.
- Au pays, toutes les 5 minutes, une personne meurt d'un trouble cardiaque, d'un AVC ou d'un déficit cognitif d'origine vasculaire. Ces statistiques dépassent celles d'autres maladies; les affections cardiaques, cérébrales et cognitives tuent 13 % plus de personnes que tous les cancers réunis.
- En 2016, au pays, 91 524 personnes sont mortes d'une maladie du cœur, d'un AVC ou d'un déficit cognitif d'origine vasculaire. Cela équivaut à 1 décès sur 3 (analyse des données de l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) par Cœur + AVC en 2018, au <https://www.coeuretavc.ca/articles/une-histoire-de-liens>).
- Pas moins de 40 % des patients admis à l'hôpital pour un trouble cardiaque, un AVC ou un déficit cognitif d'origine vasculaire seront réadmis au moins une fois pour un épisode similaire.
- Chaque année, environ 62 000 personnes ayant subi un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT) sont traitées dans les hôpitaux du Canada, dans les services des urgences ou en soins de courte durée. En outre, on estime que, pour chaque AVC symptomatique, 9 AVC silencieux modifient subtilement la fonction et les processus cognitifs.
- En 2016, il y a eu 199 612 hospitalisations en raison de maladies coronariennes et vasculaires (analyse des données de l'ICIS par Cœur + AVC en 2018, au <https://www.coeuretavc.ca/articles/une-histoire-de-liens>).
- L'AVC arrive au troisième rang des principales causes de mort au pays et au deuxième rang dans le monde (tableau du CANSIM, 2014; Étude de la Charge mondiale de morbidité, 2017). De plus, l'AVC est l'une des principales causes d'incapacités graves chez les adultes, et plus de 400 000 personnes au pays vivent avec les séquelles d'un AVC (Krueger, 2015).
- Les maladies cardiovasculaires sont les plus coûteuses au pays, représentant 21,2 G\$ en coûts directs (médicaux) et indirects (pertes de revenus). Les AVC coûtent 3,6 G\$ annuellement à l'économie du pays en services médicaux, en coûts d'hospitalisation, en perte de salaire et en baisse de productivité. De plus, le total des coûts directs et indirects de la démence s'élève à 33 G\$ par année. Si la tendance se maintient, ce total sera de 293 G\$ annuellement d'ici 2040 (Krueger, 2012).
- Le coût de l'AVC du point de vue des familles et des collectivités est incommensurable.

## Méthodologie d'élaboration des lignes directrices

Les Recommandations présentent des lignes directrices sur les soins de l'AVC de haute qualité fondées sur des données probantes, dans un cadre normalisé, afin de soutenir les professionnels de la santé dans toutes les disciplines. On s'attend à ce que la mise en œuvre de ces lignes directrices contribue à réduire les variations dans la pratique et à combler les écarts entre les données probantes et la pratique.

Les recommandations s'adressent aux professionnels de la santé dans l'ensemble du système qui prennent soin de personnes ayant subi un AVC. Ce document est pertinent et applicable dans le travail des décideurs en matière de politique, des planificateurs, des bailleurs de fonds et des gestionnaires-cadres du système de santé, ainsi que des administrateurs qui sont responsables de la coordination et de la prestation des services de soins de l'AVC au sein d'une province ou d'une région.

La méthodologie utilisée pour mettre à jour les recommandations inclut treize étapes distinctes qui garantissent un processus complet et rigoureux. Ces étapes comprennent les éléments suivants (les données sont détaillées en ligne) :

1. La mise sur pied d'un groupe interdisciplinaire d'experts pour la rédaction du chapitre ([annex 1](#)).
2. La mise sur pied d'un comité de consultation et d'évaluation communautaire, composé de personnes ayant subi un AVC, de membres de leur famille et d'aidants (énumérés dans les remerciements).
3. La recherche systématique, l'évaluation et la mise à jour de la littérature scientifique et des recommandations de lignes directrices de référence externes jusqu'en novembre 2019, et la préparation de tableaux sommaires de données probantes;
4. L'examen et la révision des recommandations existantes par le groupe de rédaction, l'élaboration de nouvelles recommandations au besoin, et la révision interne finale du chapitre.
5. La soumission de la mise à jour du chapitre proposée au comité consultatif canadien sur les pratiques optimales en matière de soins de l'AVC et au comité consultatif canadien sur la qualité des soins de l'AVC pour révision interne; les commentaires fournis au groupe de rédaction et l'achèvement des modifications.
6. La révision externe par un groupe d'experts indépendants et les modifications finales fondées sur les commentaires (liste des examinateurs externes à [l'annex 1](#)).
7. Les approbations finales, l'acceptation, et la traduction du chapitre.
8. La mise à jour du matériel éducatif ainsi que des ressources pour la diffusion et le transfert des connaissances.
9. Le lancement du processus de transfert des connaissances, y compris la publication, la diffusion publique et la distribution de la version définitive du chapitre ainsi que des ressources de soutien au moyen de tous les canaux.
10. La surveillance continue des données probantes issues de la recherche, ainsi que la révision et la mise à jour des recommandations au moins tous les trois ans.

La méthodologie détaillée et l'explication de chacune de ces étapes dans l'élaboration et la diffusion des Recommandations sont offertes dans le manuel *Aperçu et méthodologie des Recommandations canadiennes pour les pratiques optimales de soins de l'AVC*, accessible sur le site Web des pratiques optimales de l'AVC au Canada, au <https://www.pratiquesoptimalesavc.ca/recommandations/apercu-methodologie-et-transfert-des-connaissances>.

**Conflits d'intérêts :** Tous les participants potentiels à l'élaboration des recommandations et au processus de révision doivent signer des ententes de confidentialité et divulguer par écrit tous conflits d'intérêts réels ou potentiels. Tout conflit d'intérêts divulgué est examiné par les coprésidents du comité consultatif des pratiques exemplaires et par les membres du personnel concernés de la fondation afin d'en évaluer l'incidence possible. Les membres potentiels de n'importe quel groupe de rédaction qui ont des conflits considérés comme importants ne sont pas sélectionnés dans le groupe de rédaction ou le comité consultatif. Les participants qui sont en situation de conflit pour un thème en particulier sont signalés au début des discussions sur ce thème. Dans le cas du président, un participant qui n'est pas en situation de conflit assume ce rôle le temps de cette discussion, afin d'assurer un débat équilibré. Les déclarations de conflit d'intérêts des membres du groupe de rédaction se trouvent à l'[Annexe 2](#).

**Attribution de niveaux d'évaluation de données probantes :** Le groupe de rédaction a obtenu des tableaux de données probantes exhaustifs qui comprenaient notamment des sommaires de toutes les données de haute qualité repérées lors des recherches bibliographiques. Le groupe de rédaction discute de la valeur des données probantes et, par consensus, élabore une série définitive de recommandations proposées. Dans le cadre de ces discussions, d'autres résultats de recherche peuvent être repérés et ajoutés aux tableaux de données probantes si l'on obtient un consensus sur la valeur de la recherche. Toutes les recommandations reçoivent un niveau de données probantes, allant de A à C, selon le critère défini dans le tableau 1. Dans le cadre de l'élaboration et de l'inclusion des recommandations de « niveau C », un consensus est obtenu au sein du groupe de rédaction et validé par un processus d'examen interne et externe. Ce niveau de données probantes est utilisé avec précaution, et seulement en l'absence de preuves plus solides pour des thèmes qui sont considérés comme d'importants moteurs de système des soins de l'AVC (p. ex., les services de transport par ambulance ou certaines pratiques de dépistage). Une catégorie supplémentaire dans les facteurs cliniques a été ajoutée dans la sixième édition. Cette partie comprend des avis de spécialistes en réponse à des demandes raisonnables de divers professionnels de la santé qui, faute d'éléments, recherchent des directives et des conseils sur des problèmes cliniques précis régulièrement rencontrés.

**Tableau 1: Sommaire des critères pour les niveaux de données probantes indiqués dans les Recommandations canadiennes pour les pratiques optimales de soins de l'AVC (Septième édition):**

Niveau de preuves	Critères*
<b>A</b>	Preuves tirées d'une méta-analyse d'ERC, ou résultats concordants de deux ERC ou plus. Les effets désirables surpassent nettement les conséquences indésirables ou <i>vice versa</i> .  Dans leur formulation, les recommandations fondées sur un tel niveau de preuve incluent des expressions comme « forte recommandation »; telle ou telle mesure « devrait (ou ne devrait pas) être appliquée ».
<b>B</b>	Preuves tirées d'un seul ERC ou résultats concordants de deux essais non randomisés ou non contrôlés bien conçus et études d'observation volumineuses. Méta-analyses d'études non randomisées ou d'observation. Les effets désirables surpassent ou sont en équilibre étroit avec les conséquences indésirables, ou <i>vice versa</i> .  Dans leur formulation, les recommandations fondées sur un tel niveau de preuve incluent des expressions comme « est recommandé »; « devrait être envisagé »; et dans certains cas où le comité de rédaction a atteint un solide consensus, telle ou telle mesure « devrait (ou ne devrait pas) être appliquée chez la plupart des groupes ou chez des groupes spécifiques selon le cas ».
<b>C</b>	Consensus du comité de rédaction sur les thématiques s'appuyant sur des résultats de recherche limités. Les effets désirables surpassent ou sont en équilibre étroit avec les conséquences indésirables, ou <i>vice versa</i> .  Dans leur formulation, les recommandations fondées sur un tel niveau de preuve incluent des expressions comme « peut être envisagé » ou « est raisonnable ».
<b>Pour considération clinique</b>	Conseil sur la pratique raisonnable fourni après consensus du comité de rédaction au sujet d'enjeux cliniques spécifiques courants ou controversés et absence de données probantes tirées de la recherche pour orienter la pratique.  Aucun niveau de preuve n'est assigné aux considérations cliniques.
ERC = essai randomisé et contrôlé	

\* (Adapté de Guyatt et coll., 2008) [12].

## Remerciements

La Fondation des maladies du coeur et de l'AVC du Canada remercie sincèrement les responsables et les membres du comité de rédaction du document L'AAS pour la prévention primaire des accidents vasculaires, lesquels ont tous consacré gratuitement de leur temps et leur expertise pour mettre ces recommandations à jour. La fondation remercie spécialement les membres du comité Communautaire de consultation et révision, lesquels ont relu toutes les sections de ce module et partagé leurs expériences et réflexions personnelles sur ce qui a rendu ou aurait dû rendre leur mandat optimal; il s'agit de Cheryl Beattie, de Jennifer Bogart, de Dan Dobbins, de Glen Hilton, de Judy Hilton, d'Allan Morrison et d'Anjie Valgardson. Des membres du Consortium Neurovasculaire Canadien, de la Société canadienne de cardiologie, de l'organisme Thrombose Canada et de la Société Canadienne des pharmaciens d'hôpitaux ont participé à la préparation de ces recommandations. La Fondation des maladies du coeur et de l'AVC du Canada remercie l'Association des pharmaciens du Canada d'avoir relu l'ébauche des lignes directrices. Les recommandations ont fait l'objet d'un examen externe par Lana Castellucci, Robert Cote, Kim Connelly, John Eikelboom, Michael E. Farkouh, Karen Harkness, Robert Hegele, Andrew Krahn, Gabriela Lewin, Louise McCullough, Kara Nerenberg, Wieslaw Oczkowski, Stephen Phillips, Heather Purvis, Elissa Weinberg et Heather Williams. La fondation exprime sa gratitude à l'endroit du comité consultatif sur les pratiques optimales et la qualité des soins de l'AVC, notamment Eric Smith, Anita Mountain, Leanne K. Casaubon, Gord Gubitzi, Dar Dowlatsahi, Dylan Blacquiére, Thalia Field, Louise



Clément, Farrell Leibovitch, Christine Papoushek, Jeffrey Habert, Barbara Campbell, Joyce Fung, Michael Hill, Tim Hillier, Eddy Lang, Pascale Lavoie, Beth Linkewich, Colleen O'Connell, Melanie Penn, Jai Shankar, Debbie Timpson, Theodore Wein et Katie White, pour l'examen interne et les conseils tout au long du processus. La Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada remercie Norine Foley et l'équipe d'analyse des données probantes de workHORSE; Colleen Norris pour sa contribution aux enjeux relatifs au sexe et au genre dans les données probantes disponibles; Laurie Charest, de la fondation, pour la coordination des équipes chargées des Recommandations canadiennes pour les pratiques optimales de soins de l'AVC; et ses propres équipes internes qui ont contribué à la préparation et à la publication des recommandations: Communications, Services créatifs, Services linguistiques, Promotion du rétablissement, Politiques de santé et Solutions numériques.

## Membres du comité de consultation et d'évaluation communautaire

Cœur + AVC est reconnaissante aux membres du comité de consultation et d'évaluation communautaire qui, concurremment avec le groupe de rédaction constitué d'experts, ont passé en revue toutes les sections de ce chapitre, raconté leurs expériences personnelles et commenté ce qui a optimisé leur cheminement ou ce qui aurait pu le faire. Les membres du comité de consultation et d'évaluation communautaire sur *L'acide acétylsalicylique (AAS) pour la prévention d'événements vasculaires* sont Cheryl Beattie, Jennifer Bogart, Dan Dobbin, Glen Hilton, Judy Hilton, Allan Morrison et Anjie Valgardson. (La méthodologie du PCCR sera bientôt disponible - *Lindsay et al, 2020 soumis pour publication*).

## Appui

Ces lignes directrices sont appuyées par le Consortium neurovasculaire canadien, la Société canadienne de cardiologie, l'organisme Thrombose Canada, la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux, l'Association des pharmaciens du Canada et la Nurse Practitioners' Association of Ontario.

## Financement

La fondation a financé l'intégralité de l'élaboration des Recommandations. Aucun financement pour le présent document ne provient d'intérêts commerciaux, y compris des sociétés pharmaceutiques et des fabricants de dispositifs médicaux. Les membres des groupes de rédaction et les examinateurs externes sont des bénévoles et n'ont reçu aucune rémunération pour leur participation à l'élaboration, à l'actualisation et à la révision des lignes directrices. Toutes les personnes impliquées dans le projet rédigent une déclaration de conflit d'intérêts avant d'y participer.

## Déclaration de conflits d'intérêts

Toutes les personnes participant au projet rédigent une déclaration de conflit d'intérêts avant d'y participer. Ces déclarations sont présentées dans l'[Annexe 2](#).



## Citation bibliographique du chapitre

*Theodore Wein (auteur principal), Patrice Lindsay (auteure-ressource), Norine Foley, David G. Gladstone, Alexandre Poppe, Alan Bell, Leanne K. Casaubon, Shelagh Coutts, Jafna Cox, James Douketis, Thalia Field, Laura Gioia, Jeffrey Habert, Eddy Lang, Shamir Mehta, Christine Papoushek, William Semchuk, Mikul Sharma, Jacob Udell, Stephanie Lawrence, Anita Mountain, Gord Gubitz, Dariush Dowlatshahi, Andrea de Jong, Anne Simard, et Eric E. Smith (auteur en chef), au nom du groupe de rédaction du chapitre sur la prévention de l'AVC de 2019. Patrice Lindsay, Anita Mountain, Gord Gubitz, Dariush Dowlatshahi et Eric E. Smith (réviseurs) des Recommandations canadiennes pour les pratiques optimales de soins de l'AVC, septième édition; au nom du comité consultatif canadien sur les pratiques optimales en matière de soins de l'AVC et du comité consultatif canadien sur la qualité des soins de l'AVC, 2020; Ottawa (Ontario) Canada : Cœur + AVC. En collaboration avec le Consortium Neurovasculaire Canadien.*

Les recommandations du présent chapitre sont publiées dans la revue anglaise de l'Association médicale canadienne (le *Canadian Medical Association Journal*):

Theodore Wein MD, M. Patrice Lindsay inf. PhD, David J. Gladstone MD PhD, Alexandre Poppe MDCM, Alan Bell MD, Leanne K. Casaubon MD MSc, Norine Foley MSc, Shelagh B. Coutts MD MBChB, Jafna Cox MD, James Douketis MD, Thalia Field MD MScS., Laura Gioia MD MSc, Jeffrey Habert MD, Eddy Lang MD MDCM, Shamir R. Mehta MD MSc, Christine Papoushek PharmD, William Semchuk PharmD MSc, Mikul Sharma MD MSc, Jacob A. Udell MD MSP, Stephanie Lawrence BAJ, Anita Mountain MD, Gord Gubitz MD, Dar Dowlatshahi MD PhD., Anne Simard MScS BAJ, Andrea de Jong inf. MN, Eric E. Smith MD MSP, pour la Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada (Cœur + AVC), en collaboration avec le Consortium neurovasculaire canadien

Lien en français: [www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.191599/-/DC1](http://www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.191599/-/DC1)

Lien en anglais: [www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.191599](http://www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.191599)

## Commentaires

Nous invitons les intéressés à présenter leurs commentaires, suggestions et questions sur l'élaboration et la mise en œuvre des Recommandations.

Transmettre les commentaires à l'équipe de l'AVC de la fondation:

[pratiquesoptimalesAVC@coeuretavc.ca](mailto:pratiquesoptimalesAVC@coeuretavc.ca).

## **RECOMMANDATIONS CANADIENNES POUR LES PRATIQUES OPTIMALES DE SOINS DE L'AVC**

### *Septième édition*

## **L'acide acétylsalicylique pour la prévention d'événements vasculaires**

### **Définitions pour le présent chapitre :**

#### ***Prévention primaire***

La **prévention primaire** désigne l'ensemble des mesures visant à empêcher l'apparition d'une maladie dans une population saine, que ce soit par des mesures sociales ou une prise en charge médicale individualisée. Dans le contexte des soins de santé primaires, elle peut être mise en œuvre lorsque le médecin, l'infirmier, l'auxiliaire médical, le pharmacien ou le patient amorce une discussion sur la réduction des risques de maladies du cœur, d'AVC et de déficits cognitifs d'origine vasculaire. Au sein de la population, elle se traduit par des campagnes de sensibilisation et par la prise de mesures législatives et réglementaires.

Les recommandations en matière de prévention primaire et de promotion de la santé relatives aux maladies du cœur, à l'AVC, à l'accident ischémique transitoire (AIT), aux déficits cognitifs d'origine vasculaire et aux maladies vasculaires périphériques soulignent l'importance du dépistage, du suivi et du traitement des patients à haut risque de présenter une de ces affections. Les principaux axes de prévention ciblent le mode de vie (saine alimentation, activité physique, absence de tabac, réduction du stress, et limitation de la consommation d'alcool, de drogues récréatives et de cannabis), et le dépistage et la gestion des facteurs de risque (dépistage de l'hypertension artérielle et de la dyslipidémie, prise en charge du diabète et de la fibrillation auriculaire, entre autres).

Les stratégies de prévention devraient englober le patient dans la prise de décisions afin que ses objectifs soient intégrés aux décisions thérapeutiques.

La prévention primaire comprend également l'élaboration de mesures visant à améliorer la santé de la population, comme des politiques qui favorisent les choix santé (la loi antitabac, le Guide alimentaire canadien révisé) et celles qui appuient le transport actif et le transport en commun. Des organismes de promotion de la santé, comme Cœur + AVC, la Société canadienne de cardiologie, Thrombose Canada, Hypertension Canada, Diabète Canada, la Société Alzheimer et Santé Canada, ainsi que des organismes provinciaux et nationaux de santé publique, jouent souvent un rôle prépondérant dans ces stratégies.

#### ***Prévention secondaire***

La **prévention secondaire** désigne l'approche clinique individualisée consistant à réduire la récurrence des épisodes vasculaires chez les personnes ayant subi de l'angine de poitrine, un infarctus du myocarde, un AVC ou un AIT, ou souffrant d'insuffisance cardiaque, d'anomalies du rythme cardiaque, d'une cardiopathie structurelle, d'une maladie vasculaire périphérique ou d'un déficit cognitif d'origine vasculaire.

Les recommandations en matière de prévention secondaire portent sur la réduction des facteurs de risque et ont fait leurs preuves quant à la réduction de la récurrence des affections vasculaires et de la prolongation de l'espérance de vie. Elles peuvent toucher entre autres le mode de vie

(alimentation équilibrée, réduction de l'apport en sodium, augmentation de l'activité physique, maintien d'un poids santé, abandon du tabac et modération de la consommation d'alcool) et la prise en charge de maladies comme l'hypertension artérielle, la dyslipidémie ou la fibrillation auriculaire. Ces recommandations peuvent être mises en œuvre dans divers contextes : les soins de courte durée, les cliniques de prévention des maladies vasculaires (pour apprendre à prévenir les maladies vasculaires en général ou pour gérer spécifiquement l'AVC, l'insuffisance cardiaque ou les suites d'un infarctus du myocarde) et les milieux de soins communautaires. Ce type de prévention s'adresse aux patients qui ont reçu des soins primaires : ceux à qui on a administré des soins d'urgence et qui ont reçu leur congé de l'hôpital, et ceux qui reçoivent un traitement à l'hôpital en raison d'une angine de poitrine, d'un infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque, d'anomalies du rythme cardiaque, d'une cardiopathie structurelle, d'un AVC, d'un AIT, d'un déficit cognitif d'origine vasculaire ou d'une maladie vasculaire périphérique.

Les recommandations en matière de prévention secondaire des affections vasculaires doivent être appliquées tout au long de la phase de rétablissement, y compris durant la réadaptation à l'hôpital ou en consultation externe, la réintégration dans la communauté et le suivi régulier effectué par les praticiens de soins primaires. La prévention secondaire devrait être abordée à chaque consultation médicale, de façon continue en cas d'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque, d'anomalies du rythme cardiaque, de cardiopathie structurelle, d'AVC, d'AIT, de déficit cognitif d'origine vasculaire ou de maladie vasculaire périphérique.

### **Maladies cardiovasculaires**

Maladies touchant le cœur et les vaisseaux sanguins.

### **Maladies vasculaires cérébrales**

Maladies touchant les vaisseaux sanguins du cerveau.

### **Maladie artérielle périphérique**

Trouble de la circulation causé par le rétrécissement ou l'obstruction des vaisseaux sanguins dans les artères situées à l'extérieur du cœur et du cerveau.

### **Maladies vasculaires**

Les maladies vasculaires désignent les maladies vasculaires cérébrales et périphériques qui durcissent, rétrécissent ou obstruent les artères intra et extra-crâniennes ou les artères et les veines périphériques. D'une manière générale, les maladies vasculaires englobent la sclérose, la sténose, et l'occlusion des artères ou des veines. Les maladies vasculaires comprennent la maladie artérielle périphérique, la maladie de l'artère carotide, les maladies veineuses, l'embolie et la thrombose, et l'anévrisme et la dissection aortiques. Ces modifications vasculaires anormales peuvent découler d'un dysfonctionnement de l'endothélium, d'une inflammation, d'une athérosclérose, d'une fibrose ou d'une différenciation pathologique, comme la formation de plaque d'athérome et la thrombose veineuse.

## Recommandations concernant l'utilisation de l'acide acétylsalicylique en prévention des événements vasculaires \*

### Recommandations

#### Prévention secondaire\*\*

L'acide acétylsalicylique (AAS) est fortement recommandé en prévention secondaire chez les individus atteints de maladie cardiovasculaire, vasculaire cérébrale ou artérielle périphérique symptomatique (niveau de preuve A).<sup>10-12</sup>

#### Prévention primaire

L'utilisation de l'AAS n'est pas recommandée en prévention primaire d'un premier événement vasculaire (niveau de preuve A)<sup>2-4, 6</sup>.

- Cette recommandation concerne les individus présentant des facteurs de risque vasculaire et n'ayant subi aucun événement vasculaire (niveau de preuve A)<sup>2,4,6</sup>, et les individus âgés en bonne santé ne présentant pas de facteurs de risque vasculaire (niveau de preuve B)<sup>3</sup>.
- Les bienfaits réels de l'AAS chez les individus atteints d'athérosclérose asymptomatique sont incertains (niveau de preuve B)<sup>13, 14</sup>.

#### Prise de décision partagée

Les professionnels de la santé (médecins de première ligne ou spécialistes, infirmiers et infirmiers praticiens, pharmaciens, adjoints médicaux) devraient engager le dialogue avec les patients et leurs aidants au sujet de l'utilisation de l'AAS en prévention primaire de la maladie vasculaire. Il faut tenir compte, au cas par cas, des risques, des bienfaits, des valeurs et des préférences de chacun pour une prise de décision partagée éclairée concernant l'instauration, la cessation ou le maintien du traitement par l'AAS pour la prévention primaire de la maladie vasculaire (niveau de preuve B)<sup>15,16</sup>.

\* Consultez l'annexe 2 pour les tableaux afférents aux données probantes comparant les paramètres des essais cliniques randomisés et des revues systématiques.

\*\* Pour plus de renseignements sur l'utilisation de l'AAS et d'autres antiplaquettaires en prévention secondaire, consulter les Recommandations canadiennes pour les pratiques optimales de soins de l'AVC, module sur la prévention secondaire de l'AVC<sup>17</sup>, les Lignes directrices canadiennes relatives au traitement antiplaquettaire et l'utilisation des anticoagulants<sup>9</sup> de la Société canadienne de cardiologie et les guides cliniques de l'organisme Thrombose Canada<sup>8</sup>.

## Justification

Le présent ensemble de recommandations vise à fournir des directives sur l'utilisation de l'acide acétylsalicylique (AAS) pour la prévention primaire d'un premier événement vasculaire. L'utilisation de l'AAS pour la prévention secondaire des maladies vasculaires est en pratique depuis les années 1950, et la recherche sur l'utilisation de l'AAS en prévention primaire est effectuée depuis la fin des années 1970 et le début des années 1980. Cette information était largement accessible au public et l'AAS est disponible sans ordonnance. Par conséquent, de nombreuses personnes ont peut-être commencé à prendre de l'AAS quotidiennement sans en discuter avec leurs professionnels de la santé, par exemple dans les cas où il y a des antécédents familiaux d'une certaine forme de maladie vasculaire.

Au cours des dernières années, les profils risques-bienfaits de l'utilisation de l'AAS pour la prévention primaire chez une personne ne souffrant pas d'une maladie vasculaire ont fait l'objet d'un examen minutieux. Trois essais randomisés récents ont révélé de façon constante que le risque de saignement est plus élevé et qu'il pourrait l'emporter sur les bienfaits obtenus dans la réduction du risque vasculaire dans des populations autrement en bonne santé. La décision d'amorcer, d'arrêter ou de continuer la prise d'AAS devrait faire suite à une discussion éclairée entre l'individu et l'équipe soignante, en soupesant les risques, les bienfaits et les préférences. Des recherches sur la prise de décisions indiquent que certaines personnes préfèrent s'exposer à un risque de saignement plutôt que de crise cardiaque ou d'AVC lorsqu'il est question de l'AAS. Les données probantes actuelles ne font état d'aucune différence spécifique quant au sexe et au genre dans les résultats.

## Exigences pour le système

- Le public doit avoir accès à des renseignements fiables fondés sur des données probantes sur les risques et les bienfaits de l'utilisation de l'AAS pour la prévention primaire des maladies vasculaires ainsi que sur le rôle de l'AAS pour d'autres indications de santé (comme le contrôle de la douleur).
- Des formations et des renseignements fondés sur des données probantes en matière de prévention des maladies vasculaires doivent être offerts aux professionnels de la santé, y compris les praticiens de soins primaires, les pharmaciens, et les spécialistes de tout le continuum de soins.
- Les professionnels de la santé doivent recevoir une formation afin qu'ils soient en mesure d'évaluer systématiquement la prise actuelle d'AAS chez leurs patients lors des rencontres médicales.
- La collaboration ainsi que l'harmonisation de l'information et des messages relativement à l'utilisation de l'AAS doivent être favorisées entre les groupes professionnels, y compris les médecins, les pharmaciens, le personnel infirmier, et les fournisseurs de soins des disciplines connexes de la santé.
- Des mécanismes de collecte systématique de données doivent être élaborés pour comprendre l'utilisation de l'AAS par la population et les changements de pratique fondés sur les données probantes issues de la recherche.

### Indicateurs de rendement

1. Proportion de personnes qui prennent de l'AAS pour la prévention primaire des maladies vasculaires.
2. Proportion de personnes qui prennent de l'AAS pour la prévention primaire des maladies vasculaires et qui présentent une complication hémorragique (gastro-intestinale, intracérébrale).
3. Proportion de personnes qui prennent de l'AAS pour la prévention primaire des maladies vasculaires et qui subissent un événement vasculaire (maladie du cœur, AVC).
4. *Indicateur démographique : perceptions de la population par rapport à l'utilisation de l'AAS pour la prévention primaire (selon la question de sondage, à déterminer) – inclure une mesure valide des facteurs de risque déclarés par les patients.*
5. *Question de sondage : Avez-vous entendu parler des nouvelles recherches indiquant que l'AAS n'est pas recommandée pour la prévention primaire des maladies vasculaires à l'heure actuelle? – Cesseriez-vous d'en prendre? Avez-vous cessé d'en prendre?*

### Notes relatives à la mesure des indicateurs

- Il n'y a pas de base de données centralisée pour obtenir des données pour ces indicateurs. Toutefois, ceux-ci demeurent importants et les professionnels de la santé sont priés de recueillir ces données au moins à l'échelle locale pour aider à combler les lacunes en matière de connaissances et à trouver des occasions d'amélioration.
- Les méthodes de sondage auprès du public devraient être envisagées pour obtenir des données pour les indicateurs 1, 4 et 5.

### Ressources pour la mise en œuvre et outils d'application des connaissances

#### Renseignements destinés aux fournisseurs de soins de santé

- Recommandations canadiennes pour les pratiques optimales de soins de l'AVC: <https://www.pratiquesoptimalesavc.ca/>
- Consortium Neurovasculaire Canadien: <https://strokeconsortium.ca/>
- Société canadienne de cardiologie: <http://www.ccs.ca/fr/>
  - Lignes directrices: <https://www.ccs.ca/fr/lignes-directrices/collection-des-lignes-directrices>
  - The Use of Antiplatelet Therapy in the Outpatient Setting: Canadian Cardiovascular Society Guidelines (en anglais seulement): [https://www.onlineccj.ca/article/S0828-282X\(10\)00049-8/fulltext](https://www.onlineccj.ca/article/S0828-282X(10)00049-8/fulltext)
- Thrombose Canada: <https://thrombosiscanada.ca/>
  - Guide clinique: <https://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/>
- Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux (SCPH): <https://cshp.ca/>
- Association des pharmaciens du Canada (APhC): <https://www.pharmacists.ca/?lang=fr>
  - Site de l'éducation: <https://www.pharmacists.ca/developpement-professionnel/?lang=fr>
- Prise de décision partagée
  - Should I Take Aspirin? (en anglais seulement): [https://cdn.prod-carehubs.net/n1/56fab03a15e99046/uploads/2014/11/ASA\\_DA\\_avq.pdf](https://cdn.prod-carehubs.net/n1/56fab03a15e99046/uploads/2014/11/ASA_DA_avq.pdf)

- Eliciting patient values and preferences to inform shared decision making in preventive screening (en anglais seulement):  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29358246>

### Informations destinées aux personnes ayant subi un AVC, à leur famille et à leurs aidants

- AAS par Prévention infographique: Prenez-vous de l'AAS pour prévenir une maladie du cœur ou un AVC?: <https://strokebestpractices.ca/-/media/1-stroke-best-practices/asa-for-prevention/csbp-infographic-asa-for-prevention-fr.ashx>
- Communauté de survivants: <https://www.coeuretavc.ca/coeur/retablissement-et-soutien/la-magie-de-la-communaute>
- Communauté d'aidants naturels: <https://www.coeuretavc.ca/coeur/retablissement-et-soutien/la-magie-de-la-communaute>
- Connaissez-vous votre risque de maladies du cœur et d'AVC?:  
<https://www.pratiquesoptimalesavc.ca/ressources/ressources-pour-les-patients-et-les-aidants-naturels>
- Liste de Contrôle Post-AVC: <https://www.pratiquesoptimalesavc.ca/ressources/ressources-pour-les-patients-et-les-aidants-naturels>
- Le répertoire des services et ressources de Cœur + AVC:  
<https://www.coeuretavc.ca/services-et-ressources>
- Votre cheminement après un accident vasculaire cérébral: [https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/french-patient-resources/yourstrokejourney\\_final\\_frenchv2.ashx?rev=f0621a1ea07a452c9e9fed76c18a9e87](https://www.heartandstroke.ca/-/media/1-stroke-best-practices/resources/french-patient-resources/yourstrokejourney_final_frenchv2.ashx?rev=f0621a1ea07a452c9e9fed76c18a9e87)
- Bien vivre avec une maladie du cœur: <https://www.heartandstroke.ca/-/media/pdf-files/iavc/health-information-catalogue/living-well-with-heartdisease-final-lowres-fr.ashx?rev=3c022034da824890a1335d48a6cb6674>
- Le programme La vie après un AVC(MC): <https://www.coeuretavc.ca/avc/retablissement-et-soutien/le-programme-la-vie-apres-un-avc>
- Prenez en charge votre pression artérielle:  
<https://www.pratiquesoptimalesavc.ca/ressources/ressources-pour-les-patients-et-les-aidants-naturels>
- Prendre en charge son taux de cholestérol:  
<https://www.pratiquesoptimalesavc.ca/ressources/ressources-pour-les-patients-et-les-aidants-naturels>

### Summary of the Evidence

#### Acetylsalicylic Acid (ASA) for Secondary Prevention

The benefit of long-term acetylsalicylic acid (ASA) or aspirin use for secondary prevention is well established. Daily, low-dose ASA reduces the risk of vascular events including myocardial infarction (MI), stroke, and vascular death in patients who have experienced a previous vascular event or who are at high risk of vascular disease. A meta-analysis conducted by The Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002) included the results of 287 RCTs (n=135,000) examining any antiplatelet therapy for the prevention of vascular events in high-risk patients. In 9 of these trials, long-term aspirin monotherapy was examined in patients who had experienced a previous stroke or TIA. In these trials, fewer patients receiving ASA therapy experienced a vascular event (8.2% vs. 9.1%) representing an 11% odds reduction. In 65 trials examining ASA monotherapy, the mean percentage odds reduction of any vascular event, across doses ranging from <75 mg to 1,500 mg, was 23%. Treatment with ASA reduced the number of serious vascular events by 36 per 1,000 per year over two years in patients



with a previous myocardial infarction and by 36 per 1,000 per year in patients with a previous history of stroke or transient ischemic attack, compared with placebo. In patients with peripheral arterial disease, treatment with ASA reduced the odds of serious vascular events by 23%, compared with placebo. Similar risk reductions were seen for patients with stable or unstable angina.

ASA also helps to reduce the risk of recurrent vascular events following an acute stroke. Rothwell et al. (2016) included the results of 12 trials comparing ASA vs. placebo, of which 11 trials included comparisons of ASA monotherapy versus placebo, stratified by time periods (< 6 weeks, 6–12 weeks, and >12 weeks). ASA doses ranged from 50 to 1,200 mg per day. ASA monotherapy significantly reduced the risks of any ischemic stroke, disabling or fatal ischemic stroke, any stroke and any fatal stroke up to 12 weeks post event, with large risk reductions ranging from 40% to 70%. The greatest reduction in early stroke recurrence associated with ASA monotherapy was among patients presenting with mild or moderately disabling stroke. There was no reduction in risk of recurrent ischemic stroke with ASA use after 12 weeks (OR= 0.97, 95% CI 0.84–1.12, p=0.67). In an updated Cochrane review, Sandercock et al. (2014) included the results of the CAST (1997) and IST (1997), the two largest trials testing ASA, which contributed 98% of the data. ASA therapy, initiated within 48 hours of stroke onset, was associated with a significant reduction in the odds of being dead or dependent at final follow-up (OR= 0.95, 95% CI 0.91 to 0.99) and in the odds of death at a final follow-up (OR=0.92, 95% CI 0.87 to 0.98). ASA therapy was associated with a significant reduction in the odds of recurrent stroke during treatment (OR=0.77, 95% CI 0.69-0.87) and marginally increased odds of intracranial hemorrhage (OR=1.22, 95% CI 1.00- 1.50). For every 1,000 people treated with ASA, 13 fewer people would avoid death or dependency, 9 fewer would avoid death and 7 fewer would avoid a recurrent stroke. The results of an older meta-regression analysis including the results of 11 RCTs published up to 1996 (Johnson et al. 1999), suggested that the effectiveness of ASA is uniform across a wide range of doses (50-1,500 mg per day), although doses in the range of 75-100 mg are more typical of what is used in clinical practice currently. ASA was associated with a 15% reduction in recurrent stroke.

### **ASA for Primary Prevention**

While low-dose ASA therapy for primary prevention of cardiovascular disease was once commonly recommended, it is now being reconsidered in light of recent evidence. Currently 2019 ACC/AHA guidelines on the primary prevention of cardiovascular disease suggest that low-dose ASA (75-100 mg/day) *might be considered* among selected adults, aged 40-70 years at higher risk of cardiovascular disease and should be avoided in persons >70 years (Arnett et al. 2019). This language was modified from the 2014 recommendation, which stated that “*the use of aspirin for cardiovascular (including but not specific to stroke) prophylaxis is reasonable for people whose risk is sufficiently high (10-year risk >10%) for the benefits to outweigh the risks associated with treatment.*” (Meschia et al. 2014). The U.S. Preventive Services Task Force made age specific recommendations, suggesting that persons aged 50 to 59 years initiate low-dose ASA if their 10-year cardiovascular risk is >10% and the risk of bleeding is not increased. For persons aged 60-69 years, the recommendation was for the decision to be a personal one, given a similar 10-year risk, while the authors suggested the evidence is insufficient to make recommendations for person younger than 50 years or older than 69 years (Bibbins-Domingo et al. 2016). The 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention (Piepoli et al. 2016) explicitly state that antiplatelet therapy is not recommended in individuals without cardiovascular disease due to the increased risk of major bleeding, as did older guidelines issued by the Canadian Cardiovascular Society (Bell et al. 2011). This is the first time that recommendations for ASA monotherapy in the context of primary prevention have been issued by the Canadian Stroke Best Practice Recommendations writing group.

Acetylsalicylic acid increases the risk of major bleeding. In a meta-analysis that examined intracranial bleeding outcomes exclusively, Huang et al. (2019) included the results of 13 RCTs (n=134,446) including persons without preexisting symptomatic cardiovascular diseases and compared low-dose ASA ( $\leq 100$  mg/day, for  $\geq 6$  months) vs. placebo, or no treatment and. The use of ASA was associated with a significantly increased risk of any intracranial bleeding (RR=1.37, 95% CI, 1.13-1.66; n=8 trials; 2 additional intracranial hemorrhages in 1,000 people). In a sensitivity analysis, excluding the results from ASPREE (2018), which included elderly people only ( $\geq 70$  years), the risk became nonsignificant. ASA was not associated with a significantly increased risk of intracerebral hemorrhage or subarachnoid hemorrhage. In subgroup analysis, Asians and persons with a BMI  $< 25$  taking ASA were at significantly higher risk for intracerebral hemorrhage. Another systematic review including the results of 15 trials (Abdelaziz et al. 2019) also reported an increased risk of major bleeding (1.47% vs. 1.02%; RR= 1.50; 95% CI: 1.33 to 1.69), intracranial bleeding including hemorrhagic stroke (0.42% vs. 0.32%; RR= 1.32; 95% CI: 1.12 to 1.55), and major GI bleeding (0.80% vs. 0.54%; RR= 1.52; 95% CI: 1.34 to 1.73).

In terms of efficacy to prevent ischemic strokes or TIA, three systematic reviews and meta-analyses have been published recently (Abdelaziz et al. 2019, Mahmoud et al. 2019, Zheng & Roddick 2019). The number of included trials ranged from 11 to 15. All reviews included the results of the ARRIVE, ASCEND and ASPREE trials, with much overlap among the remaining included trials. In two of the reviews the risk of ischemic stroke was reduced significantly with aspirin therapy. Abdelaziz et al. (2019) reported the relative risk of TIA and ischemic stroke were 0.79 (95% CI: 0.71 to 0.89) and 0.87 (95% CI: 0.79 to 0.95, respectively), with associated NNTs of 370, and 500. Zheng & Roddick (2019T) also found the use of aspirin was associated with a significant reduction in ischemic stroke (HR=0.81 [95% CrI, 0.76-0.87]; absolute risk reduction 0.16% [95% CI 0.06 to 0.30]; NNT=540). In contrast, in the third review (Mahmoud et al. 2019), the risk of ischemic stroke was not reduced significantly with aspirin (1.7% vs. 1.8%; RR=0.94, 95% CI 0.86-1.04). The inclusion criteria in these reviews were restricted to participants who had no previous cardiovascular disease (Zheng & Roddick 2019) or preexisting cardiovascular diseases (Abdelaziz et al. 2019) and those without a prior history of atherosclerosis (Mahmoud et al. 2019).

Three trials have been published recently that assessed the potential benefit of 100 mg of ASA versus placebo in persons without pre-existing cardiovascular disease, which was defined slightly differently in each trial. All trials included large sample sizes ( $> 12,000$  to  $> 19,000$  participants). ARRIVE (2018) included men  $\geq 55$  years with 2 to 4 cardiovascular risk factors and women  $\geq 60$  years with 3 or more risk factors and excluded those with diabetes. ASPREE (2018) included men and women aged  $\geq 65$  or  $\geq 70$  years (11% with diabetes), depending on race and ASCEND included men and women  $\geq 40$  years with type 1 or 2 diabetes. Mean age of participants was 64 years in the ARRIVE (2018) and ASCEND (2018) trials, while median age in the ASPREE (2018) trial was 74 years. Current ASA +/- anticoagulants use was an exclusion criterion in all trials; however, 36% of participants in the ASCEND trial had used ASA prior to screening, while 11% used ASA previously in the ASPREE trial. Median duration of follow-up ranged from 4.7 to 7.1 years. Two trials were negative (ARRIVE, ASPREE), whereby the risks of cardiovascular events were not significantly lower in the ASA-treated group. In the ARRIVE and ASPREE trials, the hazard ratios associated with ASA use for the primary outcome were 0.96 (95% CI 0.81–1.13) and 0.95 (95% CI 0.83–1.08), respectively. In the ASCEND trial, the risk of the primary outcome (first serious vascular event [MI, stroke, TIA or cardiovascular death]) was significantly lower in the ASA group (8.5% vs. 9.6%, RR=0.88, 95% CI, 0.79 to 0.97; p=0.01). In all trials, the risk of major bleeding events was increased significantly with ASA therapy (ASPREE, HR=1.38; 95% CI 1.18-1.62; ARRIVE [any gastrointestinal bleeding], HR=2.11, 95% CI 1.36–3.28 and ASCEND, RR=1.29, 95% CI 1.09-1.52).

Marquis-Gravel et al. (2019) highlighted several areas of uncertainty that remain regarding ASA therapy, following the completion of the three latest RCTs. Factors such as body weight and sex were identified as potential effect modifiers. In a meta-analysis of pooled individual patient data from 10 RCTs (Rothwell et al. 2019), the risk of cardiovascular events associated with the use of 75–100 mg ASA decreased with increasing weight, while low-dose ASA had the greatest preventative effect among those participants weighing 50–69 kg. In the same study, ASA doses of 350 and 500 mg were associated with decreased risk of cardiovascular events in persons weighing  $\geq 70$  kg. The role of sex as a potential effect modifier is less clear. Although sex was not identified as one in the ARRIVE, ASCEND or ASPREE trials, results from an older meta-analysis, which included the results of 6 RCTs (Berger et al. 2006) suggested that ASA reduced the risk of myocardial infarction only in men, and the risk of all stroke and ischemic strokes only in women.

ASA has also been evaluated with respect to its efficacy for reducing the risk of cardiovascular events including TIA, stroke, myocardial infarction, unstable angina or death among persons with asymptomatic atherosclerosis. While it has been suggested that low-dose ASA leads to a change in the composition of plaque within blood vessels, transforming it from a soft foamy material to a harder material that is less likely to rupture, and reduces inflammation, the use of 325 mg of daily ASA for two years in persons with carotid stenosis ( $\geq 50\%$ ) was not associated with reductions in vascular events compared with placebo (Cote et al. 1995). Nor was the risk of the composite of initial fatal or nonfatal coronary event or stroke or revascularization reduced among persons with an ankle brachial index  $\leq 0.95$ , randomized to receive 100 mg ASA daily for an average of 8.2 years in the Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis trial (Fowkes et al. 2010). The results of trials examining the use of ASA therapy for the primary prevention of cardiovascular events for persons with peripheral artery disease have also been negative (Belch et al. 2008, Catalano et al. 2007).

Since cerebrovascular disease is known to play a pivotal role in the development and progression of mild cognitive impairment, it has been suggested that ASA might prevent cognitive impairment or slow worsening of cognitive function. Unfortunately, the evidence base does not support such a role. After an average of 6 years, ASA treatment did not reduce the odds of the development or cognitive impairment, nor was it associated with better global cognitive test scores among 36,196 participants who were cognitively intact at baseline (Veronese et al. 2017). In the REGARDS study, (Kelley et al. 2015) the odds of cognitive impairment were not significantly higher among non-aspirin users who were cognitively normal at baseline, after a mean duration of follow-up of 5.9 years (OR = 0.99, 95% CI = 0.89–1.09). Negative results were also reported in subgroups analyses from the Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trial (Price et al. 2008) and a cohort study within the Women's Health Study (Kang et al. 2007).

### **The Role of Shared Decision Making**

Long-term use of ASA for primary prevention of vascular disease is not recommended for the primary prevention of a first vascular event in the current Canadian Stroke Best Practices Recommendations. Nevertheless, there is a recognition that the decision to initiate ASA therapy should be highly individualized and should be made following an assessment of the benefit/risk ratio and a clinician-patient discussion regarding potential benefits/harms, and alternatives. This process of shared decision making (SDM) is based both on clinical evidence and the patient's informed preferences and values (Charles et al. 1997; Munro et al. 2016), recognizing that many patients want to actively participate in decisions about their own medical care.

To facilitate SMD, interventions can target the clinician, the patient, or both. Examples of activities that target clinicians include educational meetings, educational material, and educational outreach visits, while examples of activities that target patients include decision aids, pamphlets/leaflets, videos and

education sessions. Unfortunately, there are no studies that have evaluated SMD for ASA use in the primary prevention of cardiovascular disease although a few case studies have been presented and a decision support algorithm and mobile application for use by physicians, described (Mora et al. 2016). Montori et al (2003) examined the personal characteristics and preferences that affected the decision to take ASA to reduce cardiovascular risk among a group of 206 patients with diabetes attending an outpatient clinic. Of the participants surveyed, 67% (n=146) were using ASA. Those using ASA were at higher risk of cardiovascular disease, knew more about the benefits of ASA, but less about the risks, and placed a higher value on preventing cardiovascular events than on avoiding the side effects.

In the broader context, the evidence for SDM interventions is weak. A Cochrane review included the results of 87 studies (Légaré et al. 2018), of which 44 targeted patients, 15 evaluated interventions targeting healthcare professionals and 28 studies targeted both patients and healthcare professionals. The authors concluded that it was uncertain whether activities to enable SDM are effective compared with usual care because the certainty of the evidence was low or very low. In this review, a wide variety of medical conditions were represented including cancer, dementia, fibromyalgia, and mental health issues. However, another Cochrane review, (Stacey et al. 2017) that included the results of 86 randomized controlled trials (RCTs), specifically examined the effectiveness of patient decision aids (PDA). Patients who were exposed to decision aids were more knowledgeable, better informed and clearer about their values leading to having a more active role in decision making and had more accurate risk perceptions.

There is a substantial literature examining the use of SDM in the context of cardiovascular risk factor reduction, the results of which have been equivocal. A systematic review of 6 studies (5 RCTs) that included adults in primary care being treated for hypertension, compared the effects of shared decision-making interventions versus any comparator, targeting either the patient or physician reported that interventions did not increase measures of SMD, patient participation or blood pressure (Johnson et al. 2018). Following a 6-hour, multicomponent program of SDM training for 36 general practitioners (GP), patients in their practices with treated but uncontrolled hypertension reported no significant changes in perceived participation (SDM-Q-9), systolic blood pressure, diastolic blood pressure, knowledge, medication adherence or cardiovascular risk score compared with GPs who treated their patients as usual, at 6, 12 and 18 months (Tinsel et al. 2013). Persons with diabetes established on metformin but with persistent hyperglycemia who were recommended to consider medication intensification had significantly larger knowledge gains from baseline (35.0% vs. 9.9%,  $p < 0.0001$ ) and greater improvements in Decision Self Efficacy Scale scores (3.7 vs. -3.9,  $p < 0.0001$ ) and Decisional Conflict Scale scores (-22.2 vs. -7.5,  $p < 0.0001$ ) following exposure to an online PDA (Bailey et al. 2016). Among a group of primary care patients, 20% of whom had a previous cardiovascular event, there were significantly higher levels of satisfaction and participation and lower decisional regret reported when treated by physicians who had attended two interactive continuing medical education sessions that focused on cardiovascular risk reduction (Krones et al. 2008).

[Lien vers les tableaux de données probantes et la liste des références \(en Anglais\)](#)

## RECOMMANDATIONS CANADIENNES POUR LES PRATIQUES OPTIMALES DE SOINS DE L'AVC

### Annexe 1

#### 1.1 Writing Group members for the CSBPR Module: Acetylsalicylic Acid (ASA) for Prevention of Vascular Events Writing Group

NAME	PROFESSIONAL ROLE	LOCATION	CONFLICT OF INTEREST DECLARATIONS
<b>Wein, Theodore</b> <i>Chair and First Author</i>	Co-Chair, Assistant Professor of Neurology and Neurosurgery, McGill University Stroke Prevention Clinic, Montreal General Hospital	QC	<b>Potential Conflict:</b> Consultant: Bayer, Servier, Allergan, Ipsen <b>Potential Conflict:</b> Accredited CME: Servier, Allergan <b>Potential Conflict:</b> Travel: Servier <b>Potential Conflict:</b> Research Grant: Servier, Allergan <b>Potential Conflict:</b> Principal Investigator: Allergan, Servier, Bayer, Boehringer Ingelheim
<b>Smith Eric E</b> <i>CoChair CSBPQ Advisory Cmte Senior Author</i>	Associate Professor, Dept of Clinical Neurosciences, Radiology and Community Health Sciences Member, Hotchkiss Brain Institute, University of Calgary	AB	<b>Potential Conflict:</b> Consultant for treatment of anticoagulant-associated hemorrhage (Portola Pharmaceuticals) and drug therapy for cerebral amyloid angiopathy (AInylam Pharmaceuticals) <b>Potential Conflict:</b> Royalties for writing section on vascular dementia diagnosis : UpToDate
<b>Gladstone, David</b> <i>Co-Chair Secondary Prevention of Stroke WG</i>	Associate Professor of Medicine (Neurology), University of Toronto; Director, Regional Stroke Prevention Clinic, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto	ON	<b>Potential Conflict:</b> Ad-hoc advisory boards: Bayer, BI, BMS/Pfizer (all pre- 2016, none since) <b>Potential Conflict:</b> Speaker fees for CME lectures: Bayer, BI, BMS/Pfizer (all pre- 2016, none since) <b>Potential Conflict:</b> Canadian National Co-PI for ARACIA (NIH-funded trial); Co-PI of a 2015 Ontario Centres of Excellence grant (provincial peer-reviewed grant); PI of a grant from the CIHR-funded CSPIN network <b>Potential Conflict:</b> Site Investigator for NAVIGATE ESUS, ESCAPE NA1, TEMPO-2, NASPAF-ICH (all site fees paid to my institution); PI of SCREEN-AF (uncompensated; CIHR-funded trial); Independent Medical Safety Monitor for ARCADIA (NIH-sponsored trial) (uncompensated) <b>Potential Conflict:</b> Co-Leader of the NAVIGATE ESUS atrial myopathy/atrial fibrillation working group (uncompensated)



NAME	PROFESSIONAL ROLE	LOCATION	CONFLICT OF INTEREST DECLARATIONS
<b>Poppe, Alexandre</b> <i>Co-Chair Secondary Prevention of Stroke WG</i>	Stroke Neurologist, Hopital Notre-Dame, Centre hospitalier de l'Universite de Montreal (CHUM), Clinical Assistant Professor, Department of Neurosciences, Universite de Montreal	QC	<b>Potential Conflict:</b> Site PI and Site co-investigator: NoNo, Bayer, Boehringer-Ingelheim <b>Potential Conflict:</b> Support for fellowship program: Servier
<b>Bell, Alan</b> <i>Thrombosis Canada representative</i>	Assistant Professor Department of Family and Community Medicine University of Toronto	ON	<b>Potential Conflict:</b> Advisory Board Member: Amgen, Bristol Myers Squibb, Janssen, Takeda, AstraZeneca Novartis, Pfizer, Bayer, Lilly, Boehringer Ingelheim, Canopy Sanofi, Bausch <b>Potential Conflict:</b> Paid speaker: Amgen, Bristol Myers Squibb, Janssen, Takeda, AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Bayer, Lilly, Boehringer Ingelheim, Canopy Sanofi, Bausch <b>Potential Conflict:</b> Consultancy fees: Amgen, Bristol Myers Squibb, Janssen, Takeda, AstraZeneca Novartis, Pfizer, Bayer, Lilly, Boehringer Ingelheim, Canopy Sanofi, Bausch <b>Potential Conflict:</b> Consultancy, travel and speaking fees: Amgen, Bristol Myers Squibb, Janssen, Takeda, AstraZeneca Novartis, Pfizer, Bayer, Lilly, Boehringer Ingelheim, Canopy Sanofi, Bausch <b>Potential Conflict:</b> Shares of most pharmaceutical companies included in my investment portfolio eg. mutual funds <b>Potential Conflict:</b> Trial investigator: Astra Zeneca, Sanofi, Akcea, Eisai, Amgen, Lilly, Boehringer Ingelheim, Janssen <b>Potential Conflict:</b> Board of Directors Member, Guideline Author: Hypertension Canada, Thrombosis Canada, Canadian Cardiovascular Society, Heart and Stroke foundation
<b>Casaubon Leanne K</b> <i>Quality Chair CSBPQ Advisory Committee</i>	Associate Professor, University of Toronto Division of Neurology - Stroke Program; Director, TIA and Minor Stroke (TAMS) Unit	ON	<b>Potential Conflict:</b> Ad Board 2018: Bayer <b>Potential Conflict:</b> Independent neurological assessor, Surtavi Trial: Medtronic <b>Potential Conflict:</b> Speaker honorarium + 1-night accommodations 2017: Bayer <b>Potential Conflict:</b> Site PI - Frontier Trial; other trials as sub-investigator at our site: NoNo Inc
<b>Coutts, Shelagh</b>	Stroke Neurologist Professor, Departments of Clinical Neurosciences, Radiology, and Community Health Sciences. University of Calgary	AB	No Conflicts to Disclose
<b>Cox, Jafna</b> <i>CCS representative</i>	Cardiologist; Heart and Stroke Foundation of Nova Scotia Endowed Chair in Cardiovascular Outcomes	NS	<b>Potential Conflict:</b> Advisory/consulting work: Bayer, Servier, HLS Therapeutics <b>Potential Conflict:</b> Have given lectures on

NAME	PROFESSIONAL ROLE	LOCATION	CONFLICT OF INTEREST DECLARATIONS
	Research; Professor of Medicine and of Community Health and Epidemiology, Dalhousie University  * Appointed by Canadian Cardiovascular Society as their official rep		behalf of Bayer <b>Potential Conflict:</b> Educational grant for an investigator-initiated clinical trial: Bayer
<b>Douketis, James</b> <i>Thrombosis Canada representative</i>	Internist and Thrombosis Specialist; Divisions of General Internal Medicine, Hematology and Thromboembolism, McMaster University Department of Medicine; President of Thrombosis Canada (www.thrombosiscanada.ca)	AB	<b>Potential Conflict:</b> Personal fees - Monies received as personal fees are deposited in hospital based (St. Joseph's Healthcare Hamilton) and university-based (McMaster University) research accounts and/or charitable foundations: Janssen, Pfizer, Bayer, Bristol Myers Squibb, Sanofi, Servier Canada, Portola
<b>Field, Thalia</b>	Assistant Professor, Vancouver Stroke Program, Division of Neurology, Department of Medicine, University of British Columbia	BC	<b>Potential Conflict:</b> Advisory board member: Bayer Canada, Pfizer-BMS, Servier <b>Potential Conflict:</b> Speakers bureau: Bayer Canada, Pfizer-BMS <b>Potential Conflict:</b> Received honoraria for advisory board and speakers bureau activities: Bayer Canada, Pfizer-BMS, Servier <b>Potential Conflict:</b> Site PI for clinical trials with named sponsors in my role with the Vancouver Stroke Program: Bayer, NoNo Inc, Boehringer-Ingelheim, Heart and Stroke afoundation, CIHR, Alberta Innovates <b>Potential Conflict:</b> Advisory work (unpaid) : Heart and Stroke Foundation
<b>Gioia, Laura</b>	Assistant Professor of Neurology, University of Montreal; Stroke Neurologist, CHUM-Centre Hospitalier de l'Université de Montréal	QC	<b>Potential Conflict:</b> Speaker Honoraria, Advisory Board: Bayer, BMS Pfizer, Servier
<b>Habert, Jeff</b> <i>Thrombosis Canada representative</i>	Family Physician, Lecturer, University of Toronto, Dept. of Family and Community Medicine; Investigating Coroner, City of Toronto	ON	<b>Potential Conflict:</b> Ad Board Member: Pfizer, Amgen, BMS, Bayer, Boehringer, Eli-Lilly, Purdue, Allergan, Astra-Zeneca, Lundbeck, Novo-Nordisk, Servier, Janssen, Aralez <b>Potential Conflict:</b> Speaker: Pfizer, Amgen, Bayer, BMS, Eli-Lilly, Purdue, Allergan, Lundbeck, Janssen, Aralez <b>Potential Conflict:</b> Scientific/Planning Committee: MDBriefcase, Liv, MedPlan. Brandaide. Academy, Bridge, Seacourses, Meducom, Antibody, CHRC, STA, CCRN, Four Health Comm, CPD Network
<b>Lang, Eddy</b>	Emergentologist, CAEP Stroke Sub Committee Lead, Interim	AB	No Conflicts to Disclose



NAME	PROFESSIONAL ROLE	LOCATION	CONFLICT OF INTEREST DECLARATIONS
	Department Head, University of Calgary and Alberta Health Services		
<b>Mehta, Shamir</b>	Professor of Medicine McMaster University Director, Interventional Cardiology Hamilton Health Sciences Senior Scientist Population Health Research Institute Hamilton, Canada	ON	<b>Potential Conflict:</b> Research grants to PHRI, McMaster University, CIHR, AstraZeneca, Boston Scientific
<b>Papoushek, Christine</b>	Stroke survivor, PhD Pharmacist Pharmacotherapy Specialist, Primary Care; Toronto Western Family Health Team; Assistant Professor, Leslie Dan Faculty of Pharmacy, Department of Family and Community Medicine	ON	No Conflicts to Disclose
<b>Semchuk, William</b>	Pharmacist, member of the Canadian Cardiovascular Pharmacists Network executive committee (Regina) Assistant Clinical Professor – College of Medicine, University of Saskatchewan Assistant Clinical Professor – College of Pharmacy, University of Saskatchewan	SK	<b>Potential Conflict:</b> Advisory Board Member: BMS Pfizer <b>Potential Conflict:</b> Speaker Honorarium: BMS, Pfizer, AZ, Sanofi, Servier, Bayer, BI
<b>Sharma, Mikul</b>	Investigator – Stroke & Cognition Program, Population Health Research Institute Associate Professor – Division of Neurology, Department of Medicine	ON	<b>Potential Conflict:</b> Consultant: AZ Therapies, Daiichi Sankyo, Servier <b>Potential Conflict:</b> Speaker, Consultant: Boehringer Ingelheim, Bayer <b>Potential Conflict:</b> Funding of research/honorarium: Bristol Myers Squibb
<b>Udell, Jacob</b> <i>CCS representative</i>	Scientist, Women's College Research Institute Cardiologist, Women's College Hospital; Assistant Professor, Division of Cardiology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Toronto; Affiliate Scientist, Li Ka Shing Knowledge Institute, St. Michael's	ON	<b>Potential Conflict:</b> Consultant on clinical research development, no involvement in marketing: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen, Sanofi <b>Potential Conflict:</b> Grant to UHN for clinical trial (AstraZeneca); grant to UHN for clinical trial and honorarium for leadership of a multicenter RCT (Boehringer-Ingelheim); grant to WCH for clinical research study (Janssen); grant to WCH to be a site in a multicenter RCT and honorarium for steering

NAME	PROFESSIONAL ROLE	LOCATION	CONFLICT OF INTEREST DECLARATIONS
	Hospital; Adjunct Scientist, Cardiovascular & Diagnostic Imaging, Institute for Clinical Evaluative Sciences * Appointed as rep by Canadian Cardiovascular Society		committee membership in cohort study (Novartis); grant to WCH for site participation in a multicenter RCT and honorarium for national co-PI role in multicenter RCT (Sanofi) <b>Potential Conflict:</b> Grants to my institutions for clinical trial participation: Boehringer-Ingelheim; Novartis; Sanofi

## 1.2 External Reviewers for the CSBPR Module: Acetylsalicylic Acid (ASA) for Prevention of Vascular Events

NAME	PROFESSIONAL ROLE	LOCATION	CONFLICT OF INTEREST DECLARATIONS
Lana Castellucci, MD FRCPC MSc	Associate Scientist, Clinical Epidemiology Program Ottawa Hospital Research Institute, Assistant Professor, Medicine University of Ottawa	ON	Honoraria – Bayer, BMS, Pfizer, BI, Sanofi, Servier, LeoPharma, Aspen
Connelly, Kim FRACP, PhD, MBBS	Chair, Canadian Cardiovascular Society Guidelines Committee; Cardiologist and scientist at and St Michael's Hospital and Sunnybrook Health Sciences Centre at the University of Toronto	ON	Advisory board member – Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck, Novo Nordisk, Sanofi, Servier Speakers' bureau member - Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck, Novo Nordisk, Sanofi Clinical trial participation – Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Sanofi, Abbott Vascular, AstraZeneca, Edwards lifesciences, Bristol-Myers Squibb, Servier
Cote, Robert, MD, FRCPC, FAHA	Professor, Department of Neurosurgery, McGill University	QC	Speaker/Honoraria - Pfizer/Bayer
Eikelboom, John	Professor, Division of Hematology and Thromboembolism, Department of Medicine, McMaster University	ON	Honoraria and grant support – Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myer-Squibb, Daiichi-Sankyo, Eli-Lilly, Glaxo-Smith-Kline, Pfizer, Janssen, Sanofi-Aventis
Farkouh, Michael E., MD, MSc, FRCPC, FACC, FAHA	Peter Munk Chair in Multinational Clinical Trials Director, Heart and Stroke Richard Lewar Centre of Excellence, University of Toronto Vice-Chair Research & Professor of Medicine, Department of Medicine, University of Toronto	ON	Research grant support – Amgen, Novo Nordisk

NAME	PROFESSIONAL ROLE	LOCATION	CONFLICT OF INTEREST DECLARATIONS
Harkness, Karen, RN, PhD, CCN(c) CHFN-K	Clinical Strategist – Corhealth Ontario Assistant Clinical Professor, McMaster University	ON	No conflicts to declare
Hegele, Robert, MD, FRCPC Cert. Endo. FACP FCAHS FAHA FCCS	Distinguished University Professor of Medicine and Biochemistry, Western University	ON	Scientific Advisory Board Member – Acasti, Amgen, HLS Therapeutics, Regeneron, Sanofi Speaker at CHE events – Amgen, Sanofi
Hill, Michael	Professor, Departments of Clinical Neurosciences & Hotchkiss Brain Institute, Cumming School of Medicine, University of Calgary & Foothills Medical Centre	AB	Advisory board member – Boehringer Ingelheim Grant support – Medtronic, Stryker, Bayer, Boehringer Ingelheim Investments – Calgary Scientific Inc Clinical trial participation – Stroke Clinical Trials Group in Calgary
Krahn, Andrew, MD	Professor, Head of Division of Cardiology Department of Medicine UBC	BC	No conflicts to declare
Lewin, Gabriela, MD, CCFP	Family Medicine, Assistant Professor, Department of Faculty of Medicine, University of Ottawa	ON	No conflicts to declare
McCullough, Louise, MD, PhD	Professor and Chair, Department of Neurology, McGovern Medical School at UT Health	Texas	No conflicts to declare
Nerenberg, Kara, MD, MSc, FRCPC	Associate Professor, Departm University of Calgary	AB	No conflicts to declare
Oczkowski, Wes MD, FRCPC	Professor and Academic Head, Division of Neurology McMaster University and Hamilton Health Sciences	ON	Grant support – Northern Ontario Stroke Program (teaching session) Clinical trial participation – site investigator
Purvis, Heather RN, B.N., M.Sc.	Patient Representative Cancer Care, Manitoba	MB	No conflicts to declare
Weinberg, Elissa MD, CFPC	Family Medicine, CFPC Specialist	ON	No conflicts to declare
Williams, Heather MD, FRCPC	Assistant Professor, Dalhousie University	NS	No conflicts to declare

## Annexe 2

### ASA for Prevention of Vascular Events Supplemental Tables

Table 1: Clinical Trials on the Use of ASA for Prevention of Vascular Events

	ARRIVE	ASPREE	ASCEND
Study/Type	Gaziano et al. 2018  RCT <i>ASA to Reduce Risk of Initial Vascular Events (ARRIVE)</i>	McNeil et al. 2018  RCT <i>ASA in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) trial</i>	ASCEND Study Collaborative Group 2018  RCT <i>A Study of Cardiovascular Events in Diabetes</i>
Inclusion/Exclusion	<p><i>Inclusion Criteria:</i> Males <math>\geq</math> 55 years and above with 2 to 4 risk factors. Male Risk Factors: Elevated cholesterol (Tchol&gt;200 mg/dL or LDL&gt;130 mg/dL), current smoking: defined as any cigarette smoking in the past 12 months, low HDL cholesterol (HDL&lt;40 mg/dL), elevated blood pressure (SBP&gt;140 mmHg), currently on any medication to treat high blood pressure, positive family history of early CHD (a first-degree relative suffered a heart attack before the age of 60 years)</p> <p>Women <math>\geq</math> 60 years with 3 or more risk factors. Female Risk Factors: Elevated cholesterol (Tchol&gt;240 mg/dL or LDL&gt;160 mg/dL). Other risk factors as per men.</p> <p><i>Exclusion criteria:</i> History of a documented vascular event, such as MI, stroke, coronary artery angioplasty or stenting, coronary artery bypass graft, relevant arrhythmias, or congestive heart failure or vascular intervention, patients who</p>	<p><i>Inclusion Criteria:</i> African American and Hispanic men and women, <math>\geq</math> 65 years, any person from another ethnic minority group and Caucasian persons aged <math>\geq</math> 70 years.</p> <p><i>Exclusion Criteria:</i> A past history of cardiovascular or cerebrovascular event or established CVD, defined as myocardial infarction (MI), heart failure, angina pectoris, stroke, transient ischemic attack, &gt;50% carotid stenosis or previous carotid endarterectomy or stenting, coronary artery angioplasty or stenting, coronary artery bypass grafting, abdominal aortic aneurysm, a clinical diagnosis of atrial fibrillation, dementia, physical disability, a serious intercurrent illness likely to cause death within the next 5 years, a current or recurrent condition with a high risk of major bleeding, ex: cerebral aneurysm, anemia, absolute contraindication or allergy to ASA, <b>current continuous use of ASA or other anti-platelet drug</b> or anticoagulant for secondary prevention. People with previous use of ASA for primary prevention may enter the trial, provided they agree to cease</p>	<p><i>Inclusion Criteria:</i> Males or females <b>with type 1 or type 2 diabetes mellitus, aged <math>\geq</math> 40 years</b> with no previous history of vascular disease. No clear contra-indication to ASA, no other predominant life-threatening medical problem.</p> <p><i>Exclusion Criteria:</i> Definite history of myocardial infarction, stroke or arterial revascularisation procedure, <b>currently prescribed ASA</b>, warfarin or any other blood thinning medication.</p>

	ARRIVE	ASPREE	ASCEND
	are at higher than moderate risk on the basis of their diabetes status, other factors known to the investigator, or the currently used national risk score, chronic, high risk of gastrointestinal and other bleeding, frequent (> 5 days/month) <b>use of NSAIDs (including ASA)</b> , COX-2 inhibitors or metamizole, current use of an anticoagulant medication, sitting systolic blood pressure >170 mmHg	existing use of ASA and understand that they may be subsequently randomly allocated to low dose ASA or placebo, a systolic blood pressure ≥180 mmHg and / or a diastolic blood pressure ≥105 mmHg	
<b>Sample Description</b>	12,546 patients recruited primarily from primary care centres in 7 countries (Germany, Italy, Ireland, Poland, Spain, UK, and USA). Mean age was 63.9 years, 70.4% were men. Mean estimated ACC/AHA 10-year ASCVD risk score at baseline was 17.3%. Patients were considered to be at moderate risk of a first cardiovascular event.	19,114 persons ≥70 years (or ≥65 years of age among blacks and Hispanics in the United States) without cardiovascular disease, dementia, or disability, recruited from Australia and the US between 2010 and 2014. Median age was 74 years, 44% were men. 14% had used NSAIDs regularly. 11% had used ASA regularly. 42% of participants had 2 cardiovascular risk factors: 28% had 3 or 4.	15,480 participants >40 years, with diabetes with no known CVD. Mean age was 63 years, 63% were men, 36% had taken ASA previously. Median duration of diabetes was 7 years. 83% of participants had low or moderate vascular risk scores.
<b>Method</b>	Participants were randomized 1:1 to receive 100 mg ASA or placebo daily for the duration of the trial	Participants were randomly assigned (1:1) to receive 100 mg of enteric-coated ASA or placebo.	Participants were randomized 1:1 to receive 100 mg ASA or placebo daily for the duration of the trial
<b>Outcomes</b>	<p><b>Primary outcome:</b> Composite of time to first occurrence of confirmed MI, stroke, cardiovascular death, unstable angina, or TIA</p> <p><b>Safety outcomes:</b> Hemorrhagic events</p>	<p><b>Primary outcome:</b> CVD (fatal coronary heart disease, nonfatal MI, fatal or nonfatal stroke, or hospitalization for heart failure).</p> <p><b>Safety outcomes:</b> Major bleeding events</p>	<p><b>Primary outcome:</b> First serious vascular event (MI, stroke, TIA or cardiovascular death)</p> <p><b>Secondary outcome:</b> Gastrointestinal tract cancers</p> <p><b>Safety outcomes:</b> Hemorrhagic events</p>
<b>Key Findings and Recommendations</b>	<p>Median duration of follow-up was 5.1 years.</p> <p>29.6% of patients terminated the study early.</p> <p>In the intention- to- treat analysis, the risk of the primary outcome and its component parts were not reduced significantly with ASA therapy</p> <p>Primary outcome: HR=0.96, 95% CI 0.81–</p>	<p>Median duration of follow-up was 4.7 years.</p> <p>In the final 12 months of the trial, 62% of the participants in the ASA group and 64% of those in the placebo group were still taking the assigned trial intervention.</p> <p>The number of CVD events did not differ significantly between groups (10.7 vs.</p>	<p>Mean duration of follow-up was 7.4 years.</p> <p>Estimated mean adherence was 70% in both groups.</p> <p>The risk of the primary outcome was significantly lower in the ASA group (8.5% vs. 9.6%, RR=0.88, 95% CI, 0.79 to 0.97; p=0.01).</p>

	ARRIVE	ASPREE	ASCEND
	<p>1.13, p=0.6038 Fatal/nonfatal MI: HR=0.85, 95% CI 0.64–1.11, p=0.2325 Fatal/nonfatal stroke: HR=1.12, 95% CI 0.80–1.55, p=0.5072 Cardiovascular death: HR=0.97, 95% CI 0.62–1.52, p=0.9010 TIA: HR=0.93, 95% CI 0.61–1.42, p=0.7455</p> <p>The risk of serious adverse events was similar between groups (20.19% vs. 20.89%).</p> <p>The overall incidence of treatment-related adverse events was significantly higher in the ASA group (16.75% vs. 13.54%, p&lt;0.0001).</p> <p>The authors suggested that the reason for the apparent lack of benefit of ASA was due to the lower than expected event rate (1,500 expected, 500 actual), which was attributed to aggressive prevention measures, particularly, the treatment of hypertension).</p>	<p>11.3/1,000-person years, HR=0.95, 95% CI 0.83–1.08), nor did the number of ischemic strokes (3.5 vs. 3.9/1,000 person-years follow-up; HR=0.89, 95% CI 0.71–1.11).</p> <p>The risk of major bleeding events was significantly increased in the ASA group (8.6 vs. 6.2/1,000-person years; HR=1.38, 95% CI 1.18–1.62, p&lt;0.001). The risk of fatal hemorrhagic stroke was not significantly increased with ASA therapy (0.3 vs. 0.3/1,000-person years; HR=1.01, 95% CI 0.47–2.17).</p>	<p>The risk of any major bleeding was significantly increased in the ASA group (4.1% vs. 3.2%, RR=1.29, 95% CI 1.09-1.52, p=0.003).</p> <p>There was no significant difference between groups in the risk of GI cancer (2% vs. 2%, RR=0.99, 95% CI 0.80–1.24).</p>

**Table 2: Systematic Review & Meta Analyses**

	Huang 2019	Mahmoud 2019	Zheng 2019
<b>Study/Country</b>	Huang et al. 2019  Taiwan	Mahmoud et al. 2019  USA	Zheng & Roddick 2019  UK
<b>Included Trials</b>	HOT 1998, Thrombosis Prevention Trial 1998, Primary Prevention Project 2001, ECLAP 2004, WHS 2005, APLASA 2007, POPADAD 2008, JPAD 2008, AAA 2010, JPPP 2014, ASCEND 2018, ASPREE 2018, ARRIVE 2018	British Male Doctors 1988, PHS 1989, HOT 1998, Thrombosis Prevention Trial 1998, Primary Prevention Project 2001, WHS 2005, JPAD 2008, JPPP 2014, ASCEND 2018, ASPREE 2018, ARRIVE 2018	British Male Doctors 1988, PHS 1989, HOT 1998, Thrombosis Prevention Trial 1998, Primary Prevention Project 2001, WHS 2005, POPADAD 2008, JPAD 2008, AAA 2010, JPPP 2014, ASCEND 2018, ASPREE 2018, ARRIVE 2018
<b>Sample Description</b>	13 RCTs (n= 134,446) that included persons without preexisting symptomatic cardiovascular diseases (eg, coronary heart disease, stroke, or peripheral artery disease). Mean age ranged from 42.9 to 74.0 years. Percentage of men ranged from 10% to 100%.	11 RCTs (n=157,248) that included persons without prior history of atherosclerosis (including peripheral arterial disease, coronary artery disease, prior MI, prior stroke or TIA, prior percutaneous coronary intervention, prior coronary artery bypass grafting), and which enrolled ≥500 patients. Mean age was 61.3 years, 48% were men.	13 RCTs (n=164,225), which enrolled at least 1,000 participants with no known cardiovascular disease and a follow-up of at least 12 months
<b>Method</b>	Trials compared low-dose ASA (≤100 mg/day, for ≥6 months) vs. placebo, or no treatment. Daily doses in active treatment arm were 75 mg (n=2), 81 mg (n=1), 100 mg (n=8), 100 mg every other day (n=1) and 81 or 100 mg (n=1)	Trials compared ASA vs. placebo, or no treatment. Daily doses of ASA were 75 mg (n=2), 100 mg (n=5), 325 mg every other day (n=1), 300 or 500 (n=1), 100 mg every other day (n=1) and 81 or 100 mg (n=1)	Trials compared ASA vs. placebo, or no treatment. Daily ASA dose was 75 mg (n=2), 100 mg (n=7), 325 mg every other day (n=1), 300 or 500 (n=1), 100 mg every other day (n=1) and 81 or 100 mg (n=1)
<b>Outcomes</b>	<b>Primary outcome:</b> Any intracranial hemorrhage  <b>Secondary outcomes:</b> Intracerebral hemorrhage, subdural or extradural hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage (SAH)	<b>Primary outcome:</b> All-cause mortality  <b>Safety outcome:</b> Major bleeding	<b>Primary outcomes:</b> <i>Cardiovascular outcome</i> A composite of cardiovascular mortality, nonfatal MI, and nonfatal stroke  <b>Secondary cardiovascular outcomes:</b> All-cause mortality, cardiovascular-related mortality, myocardial infarction, total stroke (ischemic, hemorrhagic, and unknown), and ischemic stroke.  <b>Bleeding outcomes:</b>



	Huang 2019	Mahmoud 2019	Zheng 2019
			Major bleeding events, intracranial bleeding, GI bleeding
<b>Key Findings and Recommendations</b>	<p>Mean duration of follow-up ranged from 2.3 to 8.2 years.</p> <p>ASA was associated with a significantly increased risk of any intracranial bleeding (RR=1.37, 95% CI, 1.13-1.66; n=8 trials; 2 additional intracranial hemorrhages in 1,000 people). In a sensitivity analysis, excluding the results from ASPREE, which included elderly people, the risk became non significant (RR=1.28, 95% CI, 0.99-1.65).</p> <p>ASA was not associated with a significantly increased risk of intracerebral hemorrhage (RR=1.23, 95% CI, 0.98- 1.54, n=10 trials) or SAH (RR= 1.13, 95% CI, 0.70-1.83, n=5 trials)</p> <p>ASA was associated with a significantly increased risk of subdural or extradural hemorrhage (RR=1.53, 95% CI, 1.08-2.18, n=4 trials, 1 additional event in 1,000 people).</p>	<p>Mean duration of follow-up was 6.6 years.</p> <p>The use of ASA was not associated with a lower incidence of all-cause mortality (4.6% vs. 4.7%; RR= 0.98, 95% CI 0.93–1.02; p = 0.30).</p> <p>The risk of ischemic stroke was not reduced significantly with ASA (1.7% vs. 1.8%; RR=0.94, 95% CI 0.86-1.04, p=0.24)</p> <p>ASA was associated with an increased incidence of major bleeding (1.8% vs. 1.2%; RR=1.47, 95% CI 1.31–1.65; P &lt; 0.0001) and intracranial haemorrhage (0.4% vs. 0.3%; RR= 1.33, 95% CI 1.13–1.58; P = 0.001).</p>	<p>The use of ASA was associated with a significant reduction in the cardiovascular outcome (HR=0.89 [95% CrI, 0.84-0.95]; ARR, 0.38% [95% CI, 0.20%- 0.55%]; NNT= 265), and ischemic stroke (HR=0.81 [95% CrI, 0.76-0.87]; ARR, 0.16% [95% CI 0.06 to 0.30]; NNT=540).</p> <p>The use of ASA was associated with an increased rate of major bleeding (HR=1.43 [95% CrI, 1.30-1.56]; ARI, 0.47% [95% CI, 0.34%-0.62%]; NNH= 210), intracranial bleeding and GI bleeding.</p> <p>The risk of the cardiovascular outcome was reduced significantly in persons at high and low cardiovascular risk, and those with diabetes. Bleeding risk was also significantly increased in these groups.</p>

## References

- Bailey RA, Pfeifer M, Shillington AC, Harshaw Q, Funnell MM, VanWingen J, Col N. Effect of a patient decision aid (PDA) for type 2 diabetes on knowledge, decisional self-efficacy, and decisional conflict. *BMC Health Services Research*. 2015 Dec;16(1):10.
- Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. ASA for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295:306–313.
- Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of ASA for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *New Engl J Med* 2018; 379: 1529-39.
- Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? *Soc Sci Med* 1997; 44(5): 681-92.
- Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of ASA to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X.
- Huang WY, Saver JL, Wu YL, Lin CJ, Lee M, Ovbiagele B. Frequency of intracranial hemorrhage with low-dose ASA in individuals without symptomatic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019;76(8):906-914.
- Johnson RA, Huntley A, Hughes RA, Cramer H, Turner KM, Perkins B, Feder G. Interventions to support shared decision making for hypertension: A systematic review of controlled studies. *Health Expect*. 2018 Dec;21(6):1191-207.
- Krones T, Keller H, Sönnichsen A, Sadowski EM, Baum E, Wegscheider K, Rochon J, Donner-Banzhoff N. Absolute cardiovascular disease risk and shared decision making in primary care: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med*. 2008 May 1;6(3):218-27.
- Légaré F, Adekpedjou R, Stacey D, Turcotte S, Kryworuchko J, Graham ID, Lyddiatt A, Politi MC, Thomson R, Elwyn G, Donner-Banzhoff N. Interventions for increasing the use of shared decision making by healthcare professionals. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 7. Art. No.: CD006732.
- Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, Elgendy IY, Bavry AA. Efficacy and safety of ASA for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2019;40(7):607-17.
- Marquis-Gravel G, Roe MT, Harrington RA, Munoz D, Hernandez AF, Jones WS. Revisiting the Role of ASA for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2019; 140: 1115-1124.
- McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, et al. Effect of ASA on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *New Eng J Med* 2018;379(16):1509-18.
- Montori VM, Bryant SC, O'Connor AM, Jorgensen NW, Walsh EE, Smith SA. Decisional attributes of patients with diabetes: the ASA choice. *Diabetes Care*. 2003 Oct 1;26(10):2804-9.
- Mora S, Ames JM, Manson JE. Low-dose ASA in the in the primary prevention of cardiovascular disease. Shared decision making in clinical practice. *JAMA* 2016; 316(7): 709-710.
- Munro S, Stacey D, Lewis KB, Bansback N. Choosing treatment and screening options congruent with values: do decision aids help? Sub-analysis of a systematic review. *Patient Educ Couns* 2016; 99(4): 491-500.
- Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, Price JF, Belch JFF, Roncaglioni MC, Morimoto T, Mehta Z. Effects of ASA on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2018;392:387–399
- Stacey D, Légaré F, Lewis K, Barry MJ, Bennett CL, Eden KB, Holmes-Rovner M, Thomas-Llewellyn H, Lyddiatt A, Thomson R, Trevena L. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Systematic Review* 2017; 4: CD001431.
- Tinsel I, Buchholz A, Vach W, et al. Shared decision-making in antihypertensive therapy: a cluster randomised controlled trial. *BMC Fam Pract*. 2013;14:135.
- Zheng SL and Roddick AJ. Association of ASA Use for Primary Prevention with Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2019; 321: 277-