

Étude ASPREE : L'acide acétylsalicylique pris régulièrement par les personnes âgées en prévention primaire mène-t-il à une augmentation des décès, toutes causes confondues, comparativement au placebo ?

Sandrine Gobeil^{*1,2}, Pharm.D., Maude Gobeil^{*1,3}, Pharm.D., Olivier Turcotte^{*1,4}, Pharm.D., Louise Mallet⁵⁻⁷, B.Sc. Pharm., Pharm.D., FESCP, FOPQ

¹Candidat à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Uniprix François P. Turgeon, Laval (Québec) Canada;

³Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Jean Coutu Nirvishi Jawaheer, Montréal (Québec) Canada;

⁴Résident en pharmacie au moment de la rédaction, Hôpital Charles-Le Moyne, Greenfield Park (Québec) Canada;

⁵Pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

⁶Professeure titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁷Rédactrice adjointe, Pharmactuel, Montréal (Québec) Canada

*Sandrine Gobeil, Maude Gobeil et Olivier Turcotte ont contribué de façon équivalente à la rédaction de cet article.

Reçu le 4 mai 2019; Accepté après révision par les pairs le 19 septembre 2019

Titre de l'article : *Effect of aspirin on all cause mortality in the healthy elderly.* N Engl J Med 2018;379:1519-28¹.

Auteurs : McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, Lockery JE, Wolfe R, Reid CM et coll., pour le groupe d'investigateurs ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly).

Commanditaires : L'étude a été soutenue financièrement par des subventions du National Institute on Aging, du National Cancer Institute, du National Health, du Medical Research Council of Australia, du Monash University et du Victorian Cancer Agency. La compagnie Bayer Schering Pharma (Germany) a fourni le composé actif, soit l'acide acétylsalicylique (AAS) et le placebo¹⁻³.

Cadre de l'étude : Il existe peu de données dans la littérature scientifique portant sur le risque de mortalité chez les personnes âgées en bonne santé, associé à la prise continue d'AAS à faible dose en prévention primaire¹. On peut se demander si cette population en retire des avantages ou si, au contraire, elle s'expose à un risque accru de décès. Dans cet article, une sous-étude de l'étude ASPREE menée par McNeil et collaborateurs se penche spécifiquement sur la mortalité pouvant être associée à cet antiplaquettaire. Elle fait suite aux résultats de l'étude de référence ASPREE qui n'a pas démontré d'avantages statistiquement significatifs d'une prise continue d'AAS à faible dose sur la survie sans incapacité pour une population âgée en santé (rapport de risques instantanés [RRI] : 1,01; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 0,92-1,11, $p = 0,79$)². Contre toute attente, les chercheurs ont plutôt observé une augmentation du risque de décès dans le groupe AAS.

Protocole de recherche : L'étude ASPREE est une étude à répartition aléatoire (ratio 1:1), multicentrique, à double aveugle, comprenant deux groupes de traitement en parallèle et dont la répartition a été réalisée entre mars 2010 et décembre 2014. Le groupe expérimental recevait 100 mg d'AAS et le groupe témoin un placebo. Le recrutement s'est fait en Australie (16 sites) et aux États-Unis (34 sites), principalement les États du centre-est américain du nord au sud⁴. La durée prévue de l'étude était de cinq ans. L'analyse des données statistiques a été réalisée en intention de traiter.

Patients : Les patients admissibles d'Australie et des États-Unis étaient en bonne santé et d'âge égal ou supérieur à 70 ans. Cependant, les Afro-Américains et les Hispaniques des États-Unis étaient admissibles dès l'âge de 65 ans. Les critères d'exclusion comprenaient les problèmes cardiovasculaires, la fibrillation auriculaire, tout patient à risque élevé de saignements et l'anémie (hémoglobine inférieure à 120 g/L pour les hommes et inférieure à 110 g/L pour les femmes). L'étude excluait également les patients ayant une contre-indication ou une allergie à la prise d'AAS, ceux qui participaient à un autre projet de recherche, qui prenaient de l'AAS en prévention secondaire et qui prenaient déjà un autre antiplaquettaire ou un anticoagulant. Étaient également exclus les sujets qui avaient une pression artérielle non contrôlée (systolique supérieure ou égale à 180 mmHg, ou diastolique supérieure ou égale à 105 mmHg), des antécédents de démence ou un résultat au test *Modified Mini-Mental State Examination* de moins de 78 à la première visite ainsi qu'une difficulté ou une incapacité grave à effectuer l'une des six tâches du *Katz Activities of Daily Living*. Finalement, les sujets dont l'observance au traitement était inférieure à 80 % lors de la phase sans médicament et ceux ayant des problèmes de santé susceptibles de causer la mort dans les cinq prochaines années ne pouvaient pas participer à l'étude⁵. Le *Fried Frailty Criteria* a été utilisé pour évaluer la fragilité des patients.

Pour toute correspondance : Sandrine Gobeil, Uniprix François P. Turgeon, 1, boulevard Samson, Laval (Québec) H7X 3S5, Canada; Téléphone : 514 799-3396; Courriel : sandrine_gobeil@hotmail.com

Interventions : Les participants ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'AAS à 100 mg ou le placebo à l'aide d'un programme de répartition aléatoire généré par ordinateur². La répartition en blocs de taille variable (2, 4 ou 6) a été stratifiée en fonction du site aux États-Unis ou de la clinique de médecine générale en Australie ainsi qu'en fonction de l'âge des participants (65 à 79 ans ou 80 ans et plus)². Les comprimés d'AAS et de placebo étaient blancs, à enrobage entérique, non sécables et d'apparence identique⁵. Des appels téléphoniques étaient prévus chaque trimestre, et les patients étaient invités à des visites annuelles en personne pour limiter les pertes au suivi et pour encourager le respect de la répartition aléatoire².

Points évalués : Les auteurs rapportent les résultats du paramètre d'évaluation secondaire de décès, toutes causes confondues, de l'étude ASPREE². Deux sources indépendantes ont confirmé les décès, soit un membre de la famille, un médecin ou un avis de décès public¹. Plusieurs informations ont été compilées avant l'évaluation des causes des décès, tels les rapports d'autopsie, les notes d'évolution et les notes de sortie d'hôpital ainsi que les informations rapportées par la famille¹. Deux évaluateurs, à l'aveugle quant à l'affectation des patients aux groupes, ont classé les décès selon la cause sous-jacente, soit cancer, maladie cardiovasculaire, hémorragie majeure, autres et informations insuffisantes. Les désaccords ont été résolus par consensus¹.

Résultats : Les investigateurs de l'étude ont recruté les 19 000 patients qui leur étaient nécessaires de répartir aléatoirement pour obtenir une puissance statistique de 90 % pour le paramètre d'évaluation primaire composite (décès toutes causes confondues, démence ou incapacité physique persistante)⁵. Parmi les 19 114 participants répartis, la majorité provenait d'Australie (87 %). Seuls 2411 participants provenaient des États-Unis (13 %). Au début de l'étude, l'âge médian se situait à 74 ans, et 58 % des patients se trouvaient dans la tranche d'âge de 65 à 74 ans. Les femmes comptaient pour 56 % de l'échantillon⁴. Il est à noter que, parmi les 9 % de patients issus des minorités ethniques, 80 % provenaient des États-Unis, la plupart étant d'origine hispanique ou afro-américaine⁴. Les caractéristiques démographiques et les antécédents médicaux des participants étaient similaires entre les deux groupes.

Décès toutes causes confondues

Concernant le paramètre d'évaluation secondaire des décès toutes causes confondues, 1052 décès (5,5 %) sont survenus au cours d'une période médiane de 4,7 ans (558 dans le groupe AAS contre 494 dans le groupe placebo)¹. Le taux de mortalité, toutes causes confondues, s'est élevé à 12,7 pour 1000 personnes-année dans le groupe AAS et à 11,1 pour 1000 personnes-année dans le groupe placebo, ce qui donne une différence de 1,6 décès de plus par 1000 personnes-année au sein du groupe AAS (RRI : 1,14; IC 95 % : 1,01-1,29). La cause sous-jacente de décès était dans 49,6 % des cas le cancer (295 dans le groupe AAS contre 227 dans le groupe placebo; RRI : 1,31; IC 95 % : 1,10-1,56), 19,3 % les maladies cardiovasculaires (MCV) (91 dans le groupe AAS contre 112 dans le groupe placebo; RRI : 0,82; IC 95 % : 0,62-1,08) et 5 % les hémorragies majeures (28 dans le groupe AAS contre 25 dans le groupe placebo; RRI : 1,13; IC 95 % : 0,66-1,94). Les autres causes, telles la septicémie, les maladies pulmonaires chroniques, la démence ou l'insuffisance cardiaque comptaient pour 24,9 % des décès (140 dans le groupe AAS contre 122 dans le groupe placebo; RRI : 1,16; IC 95 % : 0,91-1,48). L'information concernant 1,14 % des décès était insuffisante pour permettre de déterminer une cause sous-jacente (4 pour le groupe AAS contre 8 pour le groupe placebo).

Décès liés au cancer

L'étude rapporte que, parmi les décès toutes causes confondues, le cancer était la cause sous-jacente la plus importante avec 49,6 % des décès. Plus précisément, le taux de mortalité attribuable au cancer était de 6,7 pour 1000 personnes-année dans le groupe AAS et de 5,1 pour 1000 personnes-année dans le groupe placebo (RRI : 1,31; IC 95 % : 1,10-1,56). Le cancer colorectal a contribué en majeure partie à cette différence (RRI : 1,77; IC 95 % : 1,02-3,06). Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée pour les autres types de cancer. Selon la courbe d'incidence cumulée de décès liés aux cancers, c'est seulement à partir de la troisième année de l'étude que la différence du nombre de décès entre les deux groupes s'est manifestée. Il en a été autrement des courbes de décès liés à d'autres causes majeures (cardiovasculaire, hémorragie majeure et autres causes), qui se sont révélées similaires entre les deux groupes de traitement à l'étude. Les décès liés au cancer, dans le groupe expérimental, ont été remarqués chez les sujets qui avaient des antécédents de cancer à leur entrée dans l'étude (94 dans le groupe AAS contre 88 dans le groupe placebo) ainsi que parmi ceux dont le cancer avait été diagnostiqué pour la première fois suite à la répartition aléatoire (198 dans le groupe AAS contre 138 dans le groupe placebo).

Analyses de sous-groupes

Parmi les analyses de sous-groupes, il faut noter que l'effet de l'AAS sur les décès, toutes causes confondues, se limite de façon statistiquement significative à la population australienne (RRI : 1,21; IC 95 % : 1,06-1,37). Quant à la population américaine, aucune différence statistiquement significative n'a été observée (RRI : 0,79; IC 95 % : 0,57-1,11). Les autres analyses de sous-groupes n'ont révélé aucune différence en fonction du sexe, de l'âge, du groupe ethnique, du diabète, de l'hypertension artérielle, de la dyslipidémie, de l'indice de masse corporelle, du statut tabagique, de la prise régulière d'AAS, de la fragilité et des antécédents personnels de cancer. Les statistiques n'avaient pas été ajustées pour permettre les comparaisons multiples de toutes les analyses, ce qui restreint l'interprétation du lien de causalité des paramètres secondaires.

Comparaison de la mortalité de la population générale et de la population à l'étude

À titre de référence, le taux de mortalité, toutes causes confondues, de la cohorte simulant la population générale appariée à la population à l'étude (selon l'âge, le sexe, le pays d'origine ainsi que le groupe ethnique) était de 34,9 comparativement à

11,1 par 1000 personnes-année dans la population étudiée. Concernant le taux de mortalité lié au cancer, il était respectivement de 10,5 contre 5,1 par 1000 personnes-année.

Tableau I. Décès selon la cause sous-jacente^a

Causes de décès	Total (n = 19 114) n	Acide acetylsalicylique (n = 9 525) n (%)	Placébo (n = 9 589) n (%)	Rapport de risques instantanés (IC 95 % ^b)
Toutes causes confondues	1 052	558 (5,9)	494 (5,2)	1,14 (1,01-1,29)
Cancer ^c	522	295 (3,1)	227 (2,3)	1,31 (1,10-1,56)
Maladie cardiovasculaire, dont accident vasculaire cérébral ischémique ^d	203	91 (1,0)	112 (1,2)	0,82 (0,62-1,08)
Hémorragie majeure, dont accident vasculaire cérébral hémorragique ^e	53	28 (0,3)	25 (0,3)	1,13 (0,66-1,94)
Autres ^f	262	140 (1,5)	122 (1,3)	1,16 (0,91-1,48)
Information insuffisante ^g	12	4 (< 0,1)	8 (0,1)	NA

Abréviations : IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; NA : non applicable.

^aAdaptation du tableau 1 de McNeil et coll., permission obtenue du N Engl J Med^h

^bLes intervalles de confiance indiqués dans ce tableau n'ont pas été ajustés pour permettre des comparaisons multiples et les inférences tirées de ceux-ci peuvent ne pas être reproductibles.

^cLes données sont présentées pour les décès liés au cancer primitif ou métastatique.

^dLa maladie cardiovasculaire a été définie comme tout événement ischémique (infarctus du myocarde, autre maladie coronarienne, mort subite d'origine cardiaque ou accident vasculaire cérébral ischémique).

^eL'hémorragie majeure a été définie comme tout événement hémorragique (accident vasculaire cérébral hémorragique, saignement intracrânien symptomatique ou saignement gastro-intestinal majeur ou autre saignement extracrânien).

^fLes données sont présentées pour les décès liés à des causes non représentées dans les autres catégories (par exemple, sepsis, maladie pulmonaire chronique, démence ou insuffisance cardiaque), à l'exception des décès pour lesquels les informations disponibles étaient insuffisantes pour déterminer une cause sous-jacente.

^gLes données concernent les décès pour lesquels les informations disponibles étaient insuffisantes pour déterminer une cause sous-jacente, même après le couplage avec le National Death Index. Le rapport de risques instantanés n'a pas été déterminé en raison du faible nombre de décès.

Grille d'évaluation critique d'un article

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES ?
Les patients ont-ils été répartis de façon aléatoire aux groupes de traitement ? OUI. À l'aide d'un programme de répartition aléatoire en blocs de taille variable (2, 4 ou 6), généré par ordinateur, dans un rapport 1:1, soit à l'AAS à 100 mg soit au placebo.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude ? OUI. Les analyses ont été effectuées en intention de traiter.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme ? NON. La durée de l'étude prévue était de cinq ans et l'étude s'est terminée prématurément après une durée médiane de 4,7 ans. Les investigateurs justifient cet arrêt par le fait qu'il n'y avait aucun avantage à continuer la prise d'AAS au-delà de cette période pour le paramètre d'évaluation primaire de survie sans incapacité.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ? OUI. Les patients ont été évalués dans le groupe dans lequel ils ont été répartis au départ.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné ? OUI. Les patients et tout le personnel de recherche sont demeurés à l'aveugle durant l'étude. De plus, la cause du décès était déterminée par des évaluateurs qui ignoraient le groupe auquel appartenaient les participants.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ? OUI. Les variables démographiques ainsi que les antécédents médicaux étaient comparables entre les groupes de traitement. Le protocole mentionne que tous les médicaments sous ordonnance devaient être consignés sur le formulaire de médication concomitante avec leur indication ainsi que leur date de début et de fin. Toutefois, la publication de ces informations par les auteurs est difficilement traçable et on ignore si les groupes étaient similaires quant à la prise de médicaments sous prescription, de médicaments en vente libre ou de produits de santé naturels. Les médicaments concomitants pris par les patients n'ont pas été pris en considération.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche ? OUI. Les suivis prévus étaient réalisés de façon identique et à la même fréquence entre les groupes. Quant aux pertes au suivi et aux retraits du consentement, ils étaient faibles et comparables entre les groupes, soit respectivement 1,5 % dans le groupe AAS contre 1,6 % dans le groupe placebo, ainsi que 1,2 % dans le groupe AAS contre 1,2 % dans le groupe placebo.
QUELS SONT LES RÉSULTATS ?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ? Il y a eu 1,6 décès de plus pour 1000 personnes-année dans le groupe AAS comparativement au groupe placebo après une médiane de suivi de 4,7 ans (RRI : 1,14; IC 95 % : 1,01-1,29). L'ampleur de l'effet est à interpréter avec précaution, puisque la limite inférieure de l'IC 95 % se situe près de la valeur nulle de 1. Les causes de décès étaient principalement liées aux cancers (RRI : 1,31; IC 95 % : 1,10-1,56).
Quelle est la précision de l'effet évalué ? À première vue, en ce qui concerne la mortalité, toutes causes confondues, l'effet obtenu semble assez précis, car l'IC 95 % est relativement étroit (IC 95 % : 1,01-1,29). Toutefois, l'IC 95 % calculé n'a pas été ajusté aux multiples paramètres d'évaluation secondaires. De plus, malgré la grande taille de l'échantillon, soit 19 114 sujets, la puissance statistique visée de 90 % a été calculée au départ pour détecter une réduction de 10 % en présence d'AAS pour le paramètre d'évaluation primaire composite et non pour le paramètre d'évaluation secondaire de décès toutes causes confondues.

LES RÉSULTATS ME SERONT-ILS UTILES DANS LE CADRE DES SOINS PHARMACEUTIQUES QUE JE PRODIGUE ?

Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients ? NON. Même si plus de 90 % des participants étaient Caucasiens, le résultat s'est révélé statistiquement significatif uniquement pour le sous-groupe Australie et non pour le sous-groupe États-Unis (RRI : 1,21; IC 95 % : 1,06–1,37 contre RRI : 0,79; IC 95 % : 0,57–1,11, $p = 0,02$). Il est donc difficile de généraliser les résultats à une population caucasienne nord-américaine compte tenu qu'elle est sous-représentée. De plus, comme ces statistiques n'ont pas été ajustées pour effectuer des comparaisons multiples, aucune conclusion robuste ne peut en être tirée.

Par ailleurs, la dose d'AAS quotidienne à l'étude était de 100 mg alors qu'en pratique au Québec, la dose est de 80 ou 81 mg. Il est difficile d'extrapoler les résultats pour la population québécoise. De plus, les dernières lignes directrices américaines de 2019 ne recommandent pas l'usage d'AAS en prévention primaire pour les patients de plus de 70 ans⁶.

Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils tous été pris en considération ? OUI. Les auteurs ont pris en considération les principaux paramètres cliniques associés au vieillissement pour l'évaluation des différentes causes de décès. Les risques et avantages associés à la prise d'AAS ont également été pris en considération.

Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs ? On ne peut conclure avec certitude que les décès, principalement dus au cancer, soient associés de façon cliniquement significative à la prise d'AAS. Par ailleurs, des essais à répartition aléatoire et des méta-analyses antérieurs ont rapporté des conclusions divergentes, soit un effet protecteur de l'AAS sur le cancer après quatre ou cinq ans de traitement continu. Ainsi, une des limites de l'étude se trouve être la période de suivi limitée à une médiane de 4,7 ans, qui peut avoir pris fin avant l'apparition possible d'un effet préventif sur le cancer.

Malgré des résultats peu robustes portant sur les décès, toutes causes confondues, le risque lié à l'AAS en prévention primaire peut dépasser les avantages dans une population gériatrique. Ainsi, l'AAS devrait être réservé à la prévention secondaire de MCV. Les cliniciens devraient continuer à se conformer aux plus récentes lignes directrices américaines qui ne recommandent pas la prise d'AAS en prévention primaire par les patients de plus de 70 ans⁶.

Discussion

Décès toutes causes confondues

L'analyse des données tend à démontrer une augmentation du taux de décès, toutes causes confondues, avec la prise quotidienne d'AAS à 100 mg par une population gériatrique en santé, comparativement au placebo¹. Cependant, le calcul de l'IC 95 % n'a pas été ajusté en fonction des multiples paramètres d'évaluation secondaires. De plus, la limite inférieure se rapproche de la valeur nulle de 1. On peut se poser la question à savoir si une étude plus longue aurait modifié les résultats en faveur d'un effet statistiquement non significatif. Ainsi, les résultats sont à interpréter avec précaution et on ne devrait procéder à aucune inférence statistique à partir de ces conclusions.

Décès liés au cancer

L'incidence plus élevée de décès, toutes causes confondues, en présence de l'AAS semble s'expliquer principalement par l'incidence plus élevée de décès associés aux cancers¹. Parmi les causes de décès liés aux cancers en présence d'AAS, le cancer colorectal semble être la seule cause qui soit significative, mais avec un IC 95 % large, dont la limite inférieure se rapproche grandement de la valeur nulle de 1 (RRI : 1,77; IC 95 % : 1,02–3,06). De plus, certaines études ont démontré le contraire, c'est-à-dire un effet préventif de l'AAS sur les décès liés aux cancers¹. Cette divergence peut s'expliquer en partie par l'horizon temporel limité de l'étude qui s'est étalé sur une période médiane de 4,7 ans. Ainsi, l'essai pourrait s'être terminé avant l'apparition possible d'un effet préventif de l'AAS sur le cancer. Bien que l'U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), un regroupement d'experts américains, ait trouvé des preuves démontrant que l'AAS réduisait l'incidence du cancer colorectal après cinq à dix ans chez les personnes de 50 à 59 ans, les preuves sont insuffisantes pour les personnes de plus de 70 ans, dont l'espérance de vie est limitée⁸.

Analyses de sous-groupes

Il est à noter que l'effet de l'AAS sur les décès, toutes causes confondues, comparativement au placebo, est similaire entre les différents sous-groupes sauf en ce qui concerne le pays. Un risque accru de décès, toutes causes confondues, en présence d'AAS a été noté uniquement dans la population australienne comparativement à la population américaine

composée d'une proportion non négligeable d'Afro-Américains (0,02 % d'Afro-Australiens contre 37,2 % d'Afro-Américains). Il est important de mentionner que l'incidence de cancer colorectal est 20 % plus élevée chez les Afro-Américains comparativement à leurs pairs caucasiens avec une mortalité accrue liée à ce cancer^{9,10}. Bien que les sujets afro-américains pouvaient être admis dans l'étude à partir de 65 ans plutôt que 70, on ne connaît pas l'impact que peut avoir cette différence biologique sur les résultats. Dans l'appendice de l'étude ASPREE, les chercheurs justifient cette différence d'âge par la nécessité d'une représentation suffisante des populations noires et hispaniques, étant donné que ces groupes sont exposés à un risque de morbidité supérieur, qui nécessite l'utilisation de l'AAS.

Forces et limites de l'étude

La grande taille d'échantillon de 19 114 sujets âgés de plus de 70 ans, le taux élevé de rétention des sujets et l'accès aux dossiers cliniques qui a permis de déterminer avec précision les causes sous-jacentes des décès dans une proportion élevée de cas constituent les forces de l'étude.

Une des limites concerne la période de suivi médiane de 4,7 ans, qui peut avoir pris fin avant l'apparition possible d'un effet préventif de l'AAS sur le cancer. Toutefois, la séparation des courbes de décès par cancer qui a eu lieu après trois ans de suivi n'aurait probablement pas permis de remarquer d'effet préventif. Une hypothèse possible pouvant expliquer cette observation est que l'AAS peut avoir un effet qui varie en fonction du moment d'exposition. En effet, l'AAS pourrait prévenir l'apparition de cancer chez les patients n'ayant pas de tumeur, en bloquant des voies de signalisation essentielles au développement d'une néoplasie. Par contre, l'AAS pourrait en accélérer le développement lorsque les patients ayant des tumeurs non diagnostiquées commencent à en prendre. Étant donné que les participants à l'étude ASPREE avaient plus de 70 ans, le risque de tumeurs non diagnostiquées pouvait être plus important que celui des essais antérieurs⁷.

Par ailleurs, la population australienne formait 87 % de l'échantillon analysé contrairement à 13 % de la population américaine, ce qui réduit la validité externe des résultats au contexte nord-américain. Une proportion de sujets équivalente entre les deux pays aurait permis d'obtenir un meilleur portrait du contexte nord-américain. De plus,

les populations noires et hispaniques ainsi que les autres minorités ethniques représentaient moins de 10 % de la population étudiée, ce qui limite la généralisation des résultats à ces populations.

Conclusion

L'étude ASPREE a démontré que les personnes âgées en santé, qui prenaient quotidiennement de l'AAS en prévention primaire, non seulement n'en retiraient aucun avantage, mais pouvaient présenter un risque de décès accru, toutes causes confondues. Les décès associés au cancer colorectal étaient les seuls statistiquement significatifs. Cependant, l'ampleur de l'effet n'est pas suffisante pour que l'on puisse tirer des conclusions claires quant aux risques liés à la prise quotidienne d'AAS, d'autant que ces résultats vont à l'encontre d'autres études antérieures. De plus amples études devront être menées afin de clarifier le risque et d'élucider la physiopathologie expliquant l'effet précoce ou retardé de l'AAS sur le cancer, qui n'est pas encore complètement compris. À l'heure actuelle, les lignes directrices américaines de 2019 ne recommandent pas la prise systématique d'AAS

en prévention primaire de MCV par les adultes de plus de 70 ans⁶.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Louise Mallet est rédactrice adjointe de *Pharmactuel*. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun autre conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours Communication scientifique de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs remercient les responsables. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, Lockery JE, Wolfe R, Reid CM et coll. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1519-28.
2. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, Reid CM, Kirpach B, Wolfe R et coll. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1499-508.
3. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR et coll. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1509-18.
4. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, Murray AM, Reid CM, Kirpach B et coll. Baseline characteristics of participants in the ASPREE (ASPIrin in Reducing Events in the Elderly) study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017;72:1586-93.
5. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, Lockery JE, Wolfe R, Reid CM et coll. ASPREE Protocol. *N Engl J Med* 2010;1-205.
6. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ et coll. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2019;140:e-596-646.
7. Chan AT, McNeil J. Aspirin and cancer prevention in the elderly: where do we go from here? *Gastroenterology* 2019;156:534-8.
8. Bibbins-Domingo K, US preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016;164:836-45.
9. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RG, Barzi A et coll. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:177-93.
10. Augustus GJ, Ellis NA. Colorectal cancer disparity in African Americans: risk factors and carcinogenic mechanisms. *Am J Pathol* 2018;188:291-303.
11. Brim H, Ashktorab H. Genomics of colorectal cancer in African Americans. *Next Gener Seq Appl* 2016;3:1-18.
12. Gupta SK. Intention-to-treat concept: a review. *Perspect Clin Res* 2011;2:109-12.