

Aspirine et prévention du cancer colorectal

Pierre MICHEL

Service d'Hépatogastroentérologie et oncologie digestive, CHU de Rouen, 1 rue de Germont - 76000 ROUEN (France)
 pierre.Michel@chu-rouen.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les mécanismes d'action de l'aspirine impliqués dans la prévention de la carcinogénèse colique
- Connaître la place de l'aspirine dans la prévention primaire et secondaire du cancer colorectal
- Connaître la place de l'aspirine en traitement adjuvant après résection d'un cancer colorectal
- Connaître les indications dans les cas particuliers de syndromes de prédisposition génétique au cancer colorectal

LIEN D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec sa présentation.

MOTS-CLÉS

Aspirine ; Prévention ; Colorectal cancer, PIK3CA.

ABRÉVIATIONS

Non communiquées.

Introduction

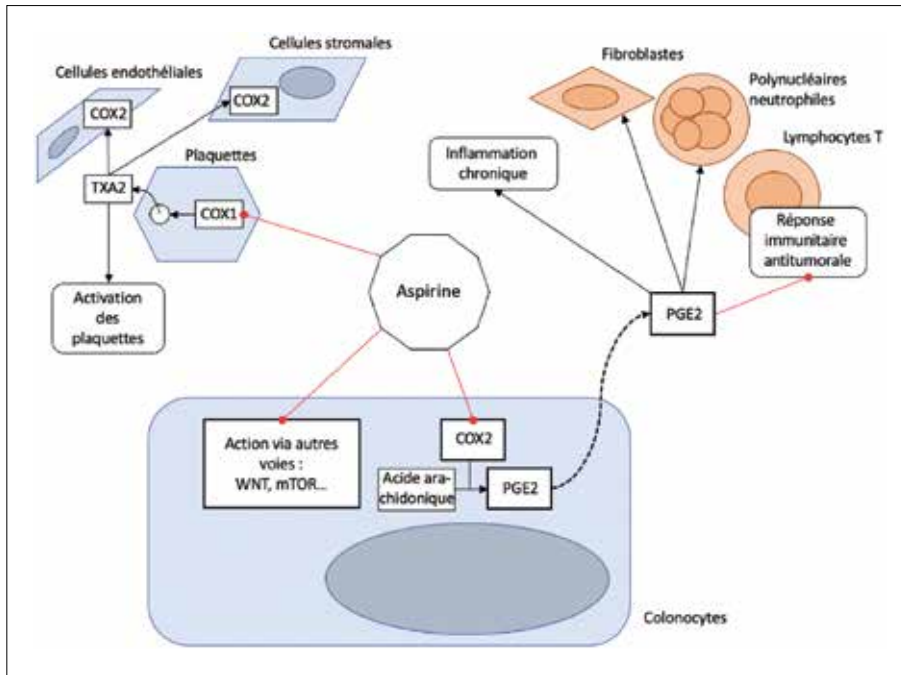
L'acide acétylsalicylique a été préparé pour la première fois en 1839. L'objectif était de produire un dérivé de la salicine connu depuis des siècles (extrait de saule) pour ses vertus antidouleurs et antipyrétiques. Le brevet et la marque « aspirine » ont été déposés par le laboratoire Bayer dès 1899. Les premières utilisations de l'aspirine en France datent de 1908. Les utilisations majeures au cours du XX^e siècle ont été fondées sur les caractéristiques antipyrétiques, anti-inflammatoires et anti-agrégant plaquettaires (1). L'aspirine pourrait également avoir un intérêt dans la prévention primaire ou secondaire du cancer colorectal (CCR). Des données de la littérature suggèrent depuis de nombreuses années un potentiel effet bénéfique de l'aspirine à différents stades de la carcinogénèse colorectale (2).

Ce traitement peu coûteux est disponible dans la grande majorité des pays, et dispose d'un profil de tolérance acceptable au long cours, il est déjà largement prescrit dans le cadre de la prévention de nombreuses maladies cardiovasculaires. La mise en évidence d'une efficacité de l'aspirine en situation de prévention du CCR aurait donc des conséquences bénéfiques applicables à un grand nombre de patients à travers le monde.

Mécanismes d'action de l'aspirine (figure 1)

L'action de l'aspirine sur la cancérogénèse colorectale semble être multifactorielle, et est encore incomplètement élucidée. Plusieurs mécanismes sont déjà identifiés (2). L'aspirine agit directement sur le colonocyte à travers plusieurs voies de signalisation, et notamment par inhibition de la synthèse de prostaglandines impliquées dans la cancérogénèse. Les prostaglandines sont des lipides de la famille des prostanoides dont la biosynthèse débute par la transformation de l'acide arachidonique par la cyclooxygénase (COX). Parmi les cinq prostanoides produites, deux sont particulièrement importantes dans la cancérogénèse colique, la thromboxane A2 (TXA2) et surtout la prostaglandine E2 (PGE2). L'action de l'aspirine inhibe la COX de manière irréversible contrairement aux AINS. L'aspirine à faible dose inhibe la COX 1 produite de manière ubiquitaire et dont les actions principales sont l'agrégation plaquettaire et la protection gastrique. L'aspirine à dose élevée inhibe la COX 2, produite en réponse à une agression inflammatoire ou tumorale. La prostaglandine la plus impliquée dans la cancérogénèse est la PGE2 en stimulant la prolifération et la migration cellulaire. La PGE2 agit également par interaction avec plusieurs voies intracellulaires dont la voie WNT classiquement impliquée dans la cancérogénèse

Figure 1 : mécanisme d'action de l'aspirine sur la carcinogénèse colorectale



géniques comme la TXA2. L'inhibition irréversible de la COX-1 par une petite dose quotidienne d'aspirine peut jouer un rôle d'inhibition de cette relation plaquettes-cellules tumorales.

PGE2 induit le recrutement de cellules immunitaires et modifie le profil des cytokines produites localement par les lymphocytes T. L'inhibition de production de PGE 2 par l'aspirine pourrait jouer un rôle sur la tolérance immunitaire péri tumorale. Des études cliniques montrent une augmentation de l'infiltrat lymphocytaire péri-tumoral chez les patients consommant régulièrement de l'aspirine a faible dose, possiblement par stimulation de l'expression de CD80 (3).

Réduction du risque de cancer colorectal, prévention primaire

Les études descriptives cas-témoins sur l'effet de la prise d'aspirine et la survenue de cancer sont très nombreuses. Deux importantes méta-analyses des études non randomisées ont été publiées (4,5). La prise d'aspirine était associée à une dimi-

COX1 = Cyclo-oxygénase-1, COX-2 = Cyclo-oxygénase-2, PGE2 = Prostaglandines E2, TAX2 = Thromboxane A2.

L'aspirine joue une action directe sur la cellule épithéliale colique *via* l'inhibition de la synthèse de PGE2 par inhibition de la COX2. Cette diminution de PGE2 limite l'inflammation chronique et l'activation des cellules immunitaires. L'aspirine agit également sur la dégénérescence de la cellule colique à travers d'autres voies de signalisation, notamment les voies WNT et mTOR. Enfin, l'aspirine agit sur les autres cellules du micro-environnement tumoral en inhibant la COX-1 plaquettaire, limitant la libération de TXA-2, et l'activation des cellules plaquettaires, endothéliales, et stromales.

colique lorsque son inhibition naturelle est levée. Il existe plusieurs boucles d'interaction entre PGE2 et la voie WNT mais l'aspirine agit par un mécanisme de régulation négative sur la voie WNT. La PGE2 stimule la voie PI3KCA/AKT qui à son tour active l'EGFR. L'aspirine inhibe la voie PI3KCA/AKT en réduisant le taux de PGE2 et a un effet plus important dans les cellules tumorales présentant une mutation activatrice de *PI3KCA*. La PGE2 stimule l'expression de la COX 2 par activation de la voie RAS/MEK/Erk en formant une boucle d'auto-amplification. L'aspirine inhibe cette voie en augmentant la phosphorylation inhibitrice de RAF.

L'aspirine a également des actions intracellulaires indépendantes de PGE2. L'aspirine à dose élevée inhibe directement la voie NFkB, réprimant le rôle de ce facteur de transcription. De même, l'aspirine inhibe la voie mTOR par une activation directe de l'AMPK.

L'aspirine agit également sur les deux voies de l'apoptose, la voie intrinsèque en favorisant le relargage dans le cytosol de cytochrome C normalement localisé à l'intérieur de la mitochondrie, et la voie extrinsèque du TGF-β1.

L'aspirine va également agir indirectement sur les cellules du microenvironnement tumoral comme les plaquettes et les cellules du système immunitaire.

L'activation plaquettaire joue un rôle important dans les relations entre les cellules tumorales et l'environnement en produisant des facteurs de croissance et des facteurs angio-

gation du risque de tous les cancers digestifs et en particulier du risque de CCR, respectivement, RR= 0,79 [IC 95 % 0,74-0,85] et RR= 0,73 [IC 95 % 0,69-0,78] dans les deux études. L'effet de l'aspirine était lié à la durée d'exposition avec un effet bénéfique lorsque le traitement était au moins de 5 ans.

Les études randomisées sont anciennes et permettent des analyses à très long terme de 10 et 20 ans. Une méta-analyse de 4 études randomisées, aspirine faible dose (75-300 mg/j) *versus* placebo ou aspirine forte dose (> 500 mg/j), a rapporté l'effet à long terme (20 ans) sur l'incidence du CCR (6). Dans trois des 4 études, l'indication du traitement était la prévention secondaire de pathologies cardiovasculaires. Le résultat principal était la diminution du risque relatif à 20 ans de survenue d'un CCR de 34 %, (HR= 0,76 [IC 95 % 0,63-0,94]). L'effet était différent selon le siège de la localisation tumorale et la durée du traitement. Comme dans la méta-analyse des études non randomisées, une durée de traitement au moins égale à 5 ans augmentait l'effet bénéfique. La prise d'aspirine faible dose pendant au moins 5 ans diminuait le risque relatif de cancer du côlon droit de 65 % (HR= 0,35 [IC 95 % 0,20-0,63]) dans cette population à risque cardiovasculaire. En revanche, le risque de cancer du côlon gauche n'était pas diminué par la prise d'aspirine quelle que soit sa durée (6). La comparaison des résultats des études descriptives et des études prospectives randomisées ne montre pas de différence significative dans les conclusions avec une intensité de l'effet thérapeutique similaire (7). Dans la méta-analyse

des études randomisées, il n'y avait pas de relation entre la dose et l'effet thérapeutique, cependant, certaines études rapportent un bénéfice plus important avec des doses quotidiennes élevées (> 300 mg) (5,6,8). L'incidence du CCR à 10 et 20 ans a été étudiée en fonction de la prise d'aspirine et d'un score de mode de vie (Index de masse corporelle, consommation d'alcool et de tabac, activité physique régulière, suivi des recommandations nutritionnelles en fibre et calcium, antécédents familiaux de cancer colorectal). La population étudiée était la cohorte des infirmières et des professionnels de santé hommes américains (107 655 personnes) (9). Sur l'ensemble de la population l'incidence de survenue d'un CCR était diminuée de 0,97 % à 10 et de 1,51 % à 20 ans, dans le groupe consommant régulièrement de l'aspirine. La diminution était significativement plus forte pour les patients avec un mode de vie à risque élevé. Pour le groupe des personnes dont le mode de vie était proche des recommandations l'effet de l'aspirine était très faible (diminution d'incidence à 20 ans de 0,04 %). Sur la même population, le groupe des sujets de plus de 70 ans a été étudié, la prise régulière d'aspirine diminuait l'incidence du CCR uniquement si la prise de traitement avait débuté avant 70 ans (10). Trois études en population générale à Hong Kong, en Norvège et dans un territoire espagnol ont été récemment publiées (11,12,13). Dans la population de Hong Kong, la consommation prolongée plus de 10 ans de 80 mg/j d'aspirine diminuait le risque relatif de CCR de 63 % (HR= 0,37 [IC 95 % 0,33-0,40]). Dans l'étude norvégienne, la diminution du risque pour une prise prolongée de plus de 5 ans était plus modeste de 16 % (HR 0,84 [IC 95 % 0,80-0,88]). Le recul de suivi était plus faible dans l'étude norvégienne. Dans l'étude espagnole, la diminution du risque de CCR était également significative de 30 % (HR= 0,7 [IC 95 % 0,6-0,8]). Dans ces études de population, le nombre de patients est très important mais l'indication de la prescription d'aspirine n'est pas contrôlée. Le détail des autres prises médicamenteuses des patients inclus dans l'étude norvégienne suggérait très fortement que le groupe aspirine était composé de patients à risque cardiovasculaire (12). Dans l'étude espagnole le risque de CCR était très significativement lié au surpoids et à l'obésité (13).

Ainsi, si ces données sont convergentes pour affirmer que la prise quotidienne prolongée (> 5 ans) d'une faible dose d'aspirine (75 à 300 mg/j) diminue le risque de CCR chez les sujets présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, elles ne sont pas suffisamment robustes pour recommander la prescription en prévention primaire dans la population générale des sujets de 50 ans et plus sans risque cardiovasculaire associé (14).

De plus, la prescription d'aspirine au long cours soulève la question de l'interaction avec le dépistage organisé du CCR, basé en France sur la réalisation d'un test immunologique dans les selles (FIT) tous les 2 ans dans la population à risque moyen. Une méta analyse récente, regroupant 22 études et plus de 5 millions de patients, retrouvait une diminution des performances du FIT pour la détection de néoplasie avancée en cas de traitement par aspirine au long cours, en augmentant le nombre de faux positifs (15).

L'effet de l'aspirine sur la survenue ou la récurrence d'adénomes du côlon ne sera pas traité dans ce document mais est un sujet d'intérêt pour les gastroentérologues, une publication récente synthétise les données des études antérieures (16).

Aspirine en prévention primaire chez les patients à très haut risque de CCR

Les patients atteints de polypose adénomateuse familiale (PAF) ou de cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC, syndrome de Lynch) sont considérés comme présentant un risque très élevé de développer un CCR. L'intérêt de la chimio prévention par l'aspirine a été étudié dans ces populations spécifiques. Dans la PAF, l'étude CAPP1 (Colorectal Adenoma/Carcinoma Prevention Programme 1), qui a comparé un traitement à base de 600 mg d'aspirine à un placebo chez des patients atteints de PAF âgés de 10 à 21 ans, n'a pas mis en évidence de différence significative en termes de nombre et taille de polypes colorectale (RR= 0,77, IC à 95 % [0,54-1,10]). Cependant, cet essai a montré que le traitement par aspirine réduisait significativement la taille du plus gros polype (18). L'étude J-FAPP a randomisé sur une période courte de quelques mois la prise d'aspirine faible dose ou de mesalazine ou de placebo. Le critère de jugement était l'apparition de polype de plus de 5 mm en endoscopie à 8 mois. Le résultat principal était la diminution du risque de récurrence de polype de plus de 5 mm dans le groupe aspirine avec un OR de 0,43 [IC 95 % 0,19-0,97]. Cette étude japonaise sur un effectif limité et un traitement de courte durée suggère une efficacité de l'aspirine qui pourrait être utilisée dans certaines situations de PAF (18).

Chez des patients atteints du syndrome de Lynch, l'essai CAPP2 a comparé un traitement de deux ans à base d'aspirine à 600 mg à un placebo (19). Les résultats du suivi de 10 ans ont montré que l'aspirine réduisait significativement le risque de CCR (HR ajusté= 0,65 [IC 95 % 0,43-0,97]) sans augmenter le risque d'événements indésirables graves. Cependant, aucune différence n'a été observée concernant le risque d'autres cancers du spectre du syndrome de Lynch. Ainsi, une chimio prévention quotidienne avec 600 mg d'aspirine pendant au moins deux ans doit être envisagée chez les jeunes patients atteints du syndrome de Lynch. Les essais cliniques actuellement menés auprès de patients atteints du syndrome de Lynch visent à déterminer la durée optimale du traitement par aspirine, ainsi que la possibilité de réduire la posologie. L'essai de phase 3 CAPP3 (NCT02497820) compare une dose quotidienne de 600 mg à une dose de 300 mg et à une dose de 100 mg d'aspirine (critère d'évaluation principal : nombre de nouveaux cancers primaires avec déficit de réparation des mésappariements de l'ADN à 5 ans), tandis que l'essai français AAS-Lynch (NCT02813824) compare une dose quotidienne d'aspirine de 100 mg à une dose de 300 mg et à un placebo (critère d'évaluation principal : nombre de patients présentant au moins un adénome colorectal à 4 ans).

Intérêt de l'aspirine en adjuvant après résection chirurgicale, prévention secondaire

La prise quotidienne prolongée d'aspirine après la résection d'un CCR localisé pourrait réduire le risque de récurrence post-opératoire. Une méta-analyse regroupant

**Tableau 1 : Essais cliniques évaluant l'intérêt de l'aspirine en cas de CCR réséqué.
En gras les essais publiés**

Nom de l'essai	Critères d'inclusion	Effectif	Design	Critère de jugement principal	Dose d'aspirine (mg)	Durée du traitement (année)	Réf
ASCOLT NCT00565708	CCR Dukes C ou B à haut risque	1587	Phase III randomisé contre placebo en double aveugle	SSR à 5 ans	200	3	21
ALASCCA NCT02647099	CCR stade II/III PIK3CA, PIK3R1 ou PTEN mutés	600	Phase III randomisée contre placebo en double aveugle	SSR	160	3	23
SAKK 41/13 NCT02467582	CCR stade II/ III PIK3CA mutés	185	Phase III randomisée contre placebo	SSR	100	3	22
ASPIK NCT02945033	CCR stade II/ III PIK3CA mutés	264	Phase III randomisée contre placebo en double aveugle	SSR	100	3	24
ASAC NCT03326791	CCR stade IV avec M+ hépatiques opérés	800	Phase III randomisée contre placebo en double aveugle	SSR	160	3	26
EPISODE-III jRCTs031180009	CCR stade III	880	Phase III randomisée contre placebo	SSR	100	3	27
Add-Aspirin NCT02804815	CCR stade II/ III ou IV avec M+ hépatiques opérés	2600	Phase III randomisée testant 2 doses d'aspirine contre placebo en double aveugle dans plusieurs cancers (CRC, oesogastrique, sein, prostate)	SSR et SG	100 et 300	5	28
ASPIRIN NCT02301286	CC stade II / III	1200	Phase III randomisée contre placebo	SG à 5 ans	80	5	29

SSR survie sans récurrence, SG survie globale

34 933 patients issus de 7 études de cohortes ou cas témoins évaluant l'aspirine en adjuvant retrouvait une réduction de la mortalité en faveur de l'aspirine (HR= 0,84 [IC 95 % 0,75-0,94]). Cette réduction était plus marquée chez les patients dont la tumeur présentait une mutation *PIK3CA* (HR= 0,58 [IC 95 % 0,37-0,90]), ainsi que chez les patients dont la tumeur surexprimait l'enzyme COX-2 (HR= 0,65 [IC 95 % 0,50-0,95]) (20). Les études prospectives randomisées publiées sont peu nombreuses (tableau 1). L'étude ASCOLT était une étude asiatique ayant inclus 1 550 patients opérés d'un CCR stade III ou II à haut risque, randomisés entre aspirine 200 mg par jour pendant 3 ans ou placebo. Cette étude était négative avec une survie sans récurrence à 5 ans de 77,0 % [IC 95 % 73,6-80,0] dans le groupe aspirine et 74,8 % [IC95 % 71,3-77,9] dans le groupe placebo, HR 0,91 [IC 95 % 0,73-1,13] p= 0,38. Dans cette étude, il n'y avait pas d'analyse moléculaire tumorale permettant d'étudier des sous-groupes d'intérêt (21). L'étude suisse SAKK 41/13 a randomisé 112 patients opérés d'un cancer du côlon de stade III ou II à haut risque dont la tumeur présentait une mutation des exons 9 ou 20 du gène *PI3KCA*. Les bras de traitements étaient soit aspirine 100 mg par jour pendant 3 ans soit un placebo. Le critère principal de jugement était la survie sans maladie à 3 ans. Cette étude n'a pas inclus le nombre de patients prévu et manquait de puissance mais la tendance était en faveur de l'efficacité de l'aspirine avec un HR à 0,57 [IC 95 % 0,27-1,22] (22).

L'étude ALASCCA, étude scandinave, a inclus 2 980 patients après la résection d'un adénocarcinome du côlon de stade I, II ou III ou d'un adénocarcinome du rectum de stade II ou III. Une analyse moléculaire de la tumeur a mis en évidence des mutations des exons 9 et 20 de *PI3KCA* (groupe A) ou

d'autres mutations de la voie *PI3KCA/ PTEN* (groupe B) dans 37,0 % des cas. Les patients ont été répartis en deux groupes selon le type de mutation. Les patients des groupes A et B ont été randomisés pour la prise d'aspirine 160 mg/j pendant 3 ans ou d'un placebo. Au total 626 patients avec des informations cliniques et moléculaires complètes ont été randomisés, 314 dans le groupe A et 312 dans le groupe B. Le critère principal de jugement était le taux de récurrence à 3 ans. L'aspirine diminuait le risque de récurrence à 3 ans dans les deux groupes A et B avec, respectivement, HR= 0,49 [IC95 % 0,24-0,98] et HR= 0,42 [IC95 % 0,21-0,83] (23). Cette étude confirme de manière prospective et randomisée que les altérations moléculaires de la voie *PI3KCA/PTEN* sont des facteurs prédictifs d'efficacité de l'aspirine qui diminue de moitié le risque de récurrence à 3 ans chez 37 % des patients opérés d'un adénocarcinome du côlon.

D'autres études randomisées évaluant l'efficacité de l'aspirine après résection d'un adénocarcinome colorectal devraient prochainement leurs résultats. Certaines études, comme l'étude française ASPIK, ont sélectionné les tumeurs portant des mutations de *PI3KCA* (24). Ces études devraient pouvoir confirmer ou non les résultats publiés.

Balance bénéfice risque : existe-t-il un sur risque hémorragique ?

Un traitement par aspirine à faible dose au long cours majore légèrement le risque d'hémorragie digestive grave.

Une méta-analyse a regroupé 61 essais avec des patients traités par aspirine à faible dose (75 à 325 mg par jour) au long cours, associé ou non à la présence d'un traitement anticoagulant, de clopidogrel, ou d'un inhibiteur de la pompe à protons. Cette méta-analyse retrouvait une réduction de la mortalité quelle qu'en soit la cause en cas de traitement par aspirine seule à faible dose au long cours (RR= 0,93 [IC 95 % 0,87-0,99]), et une légère majoration du risque d'hémorragie digestive grave (RR= 1,55 [IC 95 % 1,27-1,90]). Les risques de mortalité par hémorragie (HR= 1,22 [IC 95 % 0,78-1,89]) ou de mortalité par hémorragie digestive (HR= 0,94 [IC 95 % 0,47-1,87]) n'étaient pas significativement augmentés sous traitement par aspirine seule. Le risque hémorragique était logiquement plus important en cas d'association d'un traitement par aspirine faible dose au long cours à un traitement anticoagulant, ou à un autre traitement antiagrégant (25). Chez les patients avec un CCR opéré, l'étude ASCOLT ne retrouvait pas de majoration du risque hémorragique (21).

Conclusion

La prescription d'aspirine à faible dose au long cours en prévention primaire ou secondaire n'est pas recommandée en population générale. En prévention primaire, la prescription d'une dose faible pendant au moins 5 ans chez les sujets de moins de 70 ans à risque cardiovasculaire diminue le risque de cancer colorectal. En post-opératoire chez les patients dont la tumeur présente une mutation de la voie PI3KCA la prise d'aspirine faible dose pendant 3 ans diminue le risque de récurrence de l'ordre de 50 %. Ces résultats sont à confirmer par des études en cours.

Références

1. Chast F. Histoire de l'aspirine. *Biologie et Histoire* 2017;337 :49-57.
2. Grancher A, Michel P, Di Fiore F, Sefrioui D. Colorectal cancer chemoprevention: is aspirin still in the game? *Cancer Biol Ther*. 31 déc 2022;23(1):446-61.
3. De Simoni O, Scarpa M, Castagliuolo I, Stepanyan A, Angriman A, Kotsafti A, Nacci C, *et al*. IMMUNOREACT 7: Regular aspirin use is associated with immune surveillance activation in colorectal cancer. *Cancer*. 2024;130(13):2272-2286.
4. Qia Y, Yang T, Gan Y, Li W, Wang C, Gong Y, *et al*. Associations between aspirin use and the risk of cancers: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cancer* 2018; 18:288
5. Bosetti C, Santucci C, Gallus S, Martinetti M, La Vecchia C. Aspirin and the risk of colorectal and other digestive tract cancers: an updated meta-analysis through 2019. *Ann Oncol* 2020; 31 (5): 558-548.
6. Rotwell P, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Warlow CP, Meade TW. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 2-year follow-up of five randomized trials. *Lancet* 2010; 376:1741-50.
7. Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials *lancet Oncol* 2012;13:518-27
8. Shah D, Di Re A, Toh JWT. Aspirin chemoprevention in colorectal cancer: network meta-analysis of low, moderate, and high doses. *Br J Surg*. 9 novembre 2023 ; 110(12):1691-1702
9. Sikavi DR, Wang K, Ma W, Drew DA, Ogino S, Giovannucci EL, *et al*. Aspirin Use and Incidence of Colorectal Cancer According to Lifestyle Risk. *JAMA Oncol*. 2024 ;10(10):1354-1361.
10. Guo CG, Ma W, Drew DA, Cao Y, Nguyen LH, Joshi AD, *et al*. Aspirin Use and Risk of Colorectal Cancer Among Older Adults. *JAMA Oncol*. 2021 ;7(3):428-435.
11. Lam A, Hao Z, Yiu K, Chan S, Chan F, Sung J, *et al*. Long-term use of low-dose aspirin for cancer prevention: A 20-year longitudinal cohort of 1,506,525 Hong Kong residents. *Int J Cancer* 2025; 156:2330-2339.
12. Nafisi S, Stoer NC, Veierod MB, Randel KR, Hoff G, Löfling L, *et al*. Low-dose aspirin and prevention of colorectal cancer: Evidence from a nationwide registry-based cohort in Norway. *Am J Gastroenterol* 2024;119: 1402-1411.
13. Florensa D, Mareo J, Solsona F, Galvan L, Mesas M, Pinol R, *et al*. Acetylsalicylic acid effect in colorectal cancer taking into account the role of tobacco, alcohol and excess weight. *Int J Environ Res Public Health* 2023; 20:4104.
14. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Perdue LA, Bean SI, Senger CA. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 26 avr 2022;327(16):1585-97.
15. Han Z, Nan X, Ma M, Zhou R, Wang P, Liu J, *et al*. Effect of aspirin, warfarin, and proton-pump inhibitors on performance of fecal immunochemical test in colorectal cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med*. 7 dec 2023;23(8):4355-4368.
16. Ruan Y, Carbonell C, Brown K, Hilsden RJ, Brenner DR. Review of Network Meta-Analyses on the Efficacy of Chemopreventive Agents on Colorectal Adenomas and Cancer. *Cancer Control* 2025 ;32 :1073274825134481.
17. Burn J, Bishop DT, Chapman PD, Elliott F, Bertario L, Dunlop MG, *et al*. A Randomized Placebo-controlled Prevention Trial of Aspirin and/or Resistant Starch in Young People with Familial Adenomatous Polyposis. *Cancer Prev Res (Phila)*. mai 2011;4(5):655-65.
18. Ishikawa H, Mutoh M, Sato Y, Doyama H, Tajika M, Tanaka S, *et al*. Chemoprevention using low-dose aspirin and/or mesalazine for familial adenomatous polyposis without prior colectomy (J-FAPP Study IV): a 2x2 factorial design double-blind randomised multi-center trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6 :474-481
19. Burn J, Sheth H, Elliott F, Reed L, Macrae F, Mecklin JP, *et al*. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10240):1855-63.
20. Li P, Wu H, Zhang H, Shi Y, Xu J, Ye Y, *et al*. Aspirin use after diagnosis but not prediagnosis improves established colorectal cancer survival: a meta-analysis. *Gut*. 2015;64(9):1419-25.
21. Chia JWK, Segelov E, Deng Y, Ho GF, Wang W, Han S, *et al*. Aspirin after completion of standard adjuvant therapy for colorectal cancer (ASCOLT): an international, multicentre, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2025; 10:198-209.
22. Güller U, Hayoz S, Horber D, Jochum W, De Dosso S, Koeberle D, *et al*. Adjuvant Aspirin Treatment in PI3KCA Mutated Colon Cancer Patients: The SAKK 41/13 - Prospective Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Trial ; *Clin Cancer Res*. 2025 August 01; 31:3142-31.
23. Martling A, Hed Myrberg I, Nilbert M, Grönberg H, Granath F, Eklund M, *et al*. Low-Dose Aspirin for PI3K-Altered Localized Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2025; 393:1051-64.

24. Michel P, Boige V, Andre T, Aparicio T, Bachet JB, Dahan L, *et al.* Aspirin versus placebo in stage III or high-risk stage II colon cancer with PIK3CA mutation: A French randomised double-blind phase III trial (PRODIGE 50-ASPIK). *Dig Liver Dis.* mars 2018;50(3):305-7.
25. Lanas A, Wu P, Medin J, Mills EJ. Low Doses of Acetylsalicylic Acid Increase Risk of Gastrointestinal Bleeding in a Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterol and Hepatol.* 1 sept 2011 ;9(9):762-768.e6.
26. Yaqub S, Atle Bjørnbeth A, Angelsen JH, Fristrup CW, Grønbech JE, Hemmingsson O, *et al.* Aspirin as secondary prevention in colorectal cancer liver metastasis (ASAC trial): study protocol for a multicentre randomized placebo-controlled trial. *BMC* 20 septembre 2021 ;22(1):642
27. Miyamoto K, Takashima A, Mizusawa J, Sato Y, Shimada Y, Katayama H, *et al.* Efficacy of aspirin for stage III colorectal cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial (JCOG1503C, EPISODE-III trial). *Jpn J Clin Oncol* 2019 Oct 1;49(10):985-990.
28. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02804815>
29. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02301286?term=NCT02301286&viewType=Table&rank=1>

4



Les quatre points forts

- L'aspirine a une action multifactorielle sur la cancérogénèse colorectale notamment *via* l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX) et la réduction de l'inflammation.
- Les données actuelles de la littérature sont insuffisantes pour recommander la prescription d'aspirine au long cours en prévention primaire du cancer colo-rectal (CCR) dans la population générale.
- L'aspirine semble avoir un intérêt en prévention primaire et secondaire chez les patients atteints d'un syndrome de Lynch (études randomisées en cours).
- L'aspirine en adjuvant après résection d'un CCR semble réduire le risque de récurrence en cas de mutation de la voie PI3KCA, soit plus d'un tiers des cas.