

Faut-il cesser l'aspirine avant un pontage aortocoronarien ?

Andréanne Vincent^{1,2,3}, Pharm.D., M.Sc., Julie Morin^{1,2,3}, Pharm.D., M.Sc., Sylvain Lalonde^{1,2,3}, Pharm.D., M.Sc.

¹Candidat(e) au programme de maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de l'article, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Résident(e) en pharmacie au moment de la rédaction, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Installation Maisonnette-Rosemont, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacien(ne), Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 8 septembre 2016; Accepté après révision par les pairs le 15 novembre 2016

Titre de l'article : *Stopping vs. continuing aspirin before coronary artery surgery.* N Engl J Med 2016;374:728-37¹.

Auteurs : Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T et coll, pour les investigateurs ATACAS.

Commanditaires : L'étude a été commanditée par l'*Australian National Health and Medical Research Council*, l'*Australian and New Zealand College of Anaesthetists* et le *UK National Institute of Health Research*. La compagnie Bayer Pharma avait comme unique rôle de fournir gratuitement les comprimés d'acide acétylsalicylique et de placebo.

Cadre de l'étude : L'acide acétylsalicylique (AAS) est largement utilisé chez des patients atteints de maladie vasculaire athérosclérotique en prévention secondaire d'évènements thrombotiques²⁻⁵. L'AAS est aussi connu pour réduire la morbidité et la mortalité suivant un pontage aortocoronarien (PAC), notamment en diminuant l'accumulation de lipides dans l'intima et en améliorant la perméabilité du greffon de la veine saphène⁴. L'AAS permet ainsi une diminution des infarctus du myocarde (IM) et possiblement des accidents vasculaires cérébraux (AVC)^{6,7}. Par contre, en inhibant l'agrégation plaquettaire, la poursuite de l'AAS pourrait être associée à une augmentation du risque de saignement pendant l'opération^{8,9}. L'étude ATACAS avait pour objectif d'évaluer si l'AAS débutée en préopératoire, l'acide tranexamique administrée durant la chirurgie, ou ces deux molécules combinées peuvent réduire la mortalité et la morbidité suivant une chirurgie élective de pontage aortocoronarien chez des sujets à risque de complications peropératoires. Il est à noter que l'analyse des résultats concernant l'acide tranexamique a été publiée ultérieurement et l'analyse de ces résultats ne fera pas partie du présent article¹⁰.

Protocole de recherche : Il s'agit d'un essai clinique multicentrique à répartition aléatoire, contrôlé par placebo et à double aveugle. Les 19 centres participants provenaient de cinq pays incluant le Canada. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de chacun des centres. Le consentement écrit a été obtenu de tous les participants. Un plan de traitement factoriel (2x2) a été choisi avec une répartition aléatoire 1:1 dans chaque groupe. La répartition était stratifiée selon le centre à l'aide de blocs de permutation. Un comité de révision externe à l'aveugle de l'assignation au traitement a évalué l'ensemble des objectifs primaires. Le protocole a été amendé suite à des difficultés de recrutement expliquées en partie par le fait que plusieurs patients étaient informés de continuer l'aspirine avant l'opération, les rendant donc inéligibles au recrutement. Par contre, le taux d'évènements pour l'objectif primaire étant plus élevé que prévu, la puissance requise a alors été préservée. Une analyse en intention de traiter (ITT) a été effectuée.

Patients : Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir plus de 18 ans, avoir une chirurgie coronarienne élective prévue (PAC avec ou sans circulation extra-corporelle) et être à risque accru de complications majeures défini par la présence d'au moins l'un des critères suivants: âge supérieur ou égal à 70 ans, dysfonction ventriculaire gauche avec fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 40 %, chirurgie valvulaire ou aortique concomitante, anévrismectomie du ventricule gauche, chirurgie cardiaque répétée, maladie pulmonaire obstructive chronique, insuffisance rénale (IR) avec clairance de la créatinine (ClCr) inférieure à 45 ml/min ou créatinine supérieure à 150 µmol/L, obésité (indice de masse corporelle supérieur à 25 kg/m²), hypertension pulmonaire (pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 25 mmHg) ou maladie vasculaire périphérique.

L'étude excluait les patients ayant : une compréhension pauvre de l'anglais, une allergie ou contre-indication à l'acide tranexamique, une thrombocytopénie ou tout autre trouble de coagulation connu nécessitant un traitement antifibrinolytique, une insuffisance rénale sévère (ClCr inférieure à 25 ml/min ou créatinine supérieure à 250 µmol/L) ou une maladie thromboembolique connue. Les patients devant subir une chirurgie urgente pour un syndrome coronarien aigu et les femmes enceintes étaient également exclus. Finalement, les patients ne devaient pas avoir reçu d'AAS quatre jours avant la répartition aléatoire ni de clopidogrel ou de warfarine sept jours précédant la chirurgie. Les autres anticoagulants et antiplaquettaires étaient cessés selon les pratiques de chaque centre.

Interventions : Les patients ont été répartis de façon aléatoire selon un ratio 1:1 à recevoir l'AAS en comprimé entérique de 100 mg ou un placebo, tous deux administrés une à deux heures précédant la chirurgie. Les patients recevaient également de façon aléatoire l'acide tranexamique ou un placebo au cours de la chirurgie. Les soins opératoires et postopératoires étaient

administrés selon les pratiques de chaque centre. Cependant, des lignes directrices sur la prise en charge des saignements et transfusions étaient fournies.

Points évalués : L'objectif primaire était un critère composite de décès et d'évènements thrombotiques (IM non fatal, AVC, embolie pulmonaire [EP], IR, ischémie mésentérique) au cours des 30 jours suivant la chirurgie coronarienne. Des électrocardiogrammes étaient effectués de routine aux jours un, deux et trois après la chirurgie ainsi qu'au congé. La mesure des enzymes cardiaques (troponines ou créatinine kinase [CK-MB] si troponines non disponibles) était effectuée 12 à 24 heures et 48 à 72 heures suivant la chirurgie.

Les objectifs secondaires comprenaient le décès, l'infarctus du myocarde non fatal, l'hémorragie majeure nécessitant une seconde intervention, la tamponnade cardiaque et le recours à une transfusion sanguine.

Les patients étaient évalués quotidiennement pendant leur hospitalisation. Les dossiers médicaux étaient révisés et les patients étaient contactés par téléphone 30 jours suivant la chirurgie afin de déterminer si l'un des évènements étudiés s'était produit suivant leur congé.

Résultats : Entre mars 2006 et juillet 2013, l'éligibilité de 11 117 patients devant subir un PAC a été évaluée (voir figure 1). Cependant, seulement 2127 patients ont été inclus dans cette étude. Les principales causes de ce problème de recrutement sont l'exclusion des patients ayant poursuivi l'AAS avant l'intervention (4222 des 11 117 patients) ainsi que le refus de participer provenant du patient ou de l'équipe médicale (3657 des 5784 patients éligibles). Suite à la répartition aléatoire, les caractéristiques des patients des deux groupes étaient comparables. Pour l'objectif primaire, un évènement (décès ou complication thrombotique) s'est produit chez 19,3 % (202 évènements) des patients du groupe AAS comparativement à 20,4 % (215 évènements) des patients du groupe placebo, dans les 30 jours suivant la chirurgie. Aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée entre l'AAS et le placebo (risque relatif [RR] : 0,94; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 0,80-1,12, $p = 0,55$). De plus, l'analyse individuelle des évènements de l'objectif primaire composite n'a démontré aucune différence entre les groupes. Entre autres, le taux d'IM était de 13,8 % (144 évènements) dans le groupe AAS et de 15,8 % (166 évènements) dans le groupe placebo. Aucune réduction statistiquement significative du risque relatif entre les deux groupes n'a été observée (RR: 0,87; IC 95 %: 0,71-1,07, $p = 0,20$). Concernant les objectifs secondaires, une hémorragie nécessitant une seconde opération a été notée chez 1,8 % (19 évènements) des patients du groupe AAS comparativement à 2,1 % (22 évènements) dans le groupe placebo (RR: 0,87; IC 95 %: 0,47-1,60, $p = 0,75$). Enfin, aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée entre les groupes pour les objectifs primaires et secondaires.

Tableau I. Caractéristiques des sujets^a

Caractéristiques	AAS (n = 1047)	Placebo (n = 1053)
Âge — années ± écart-type	66,5 ± 9,7	66,2 ± 10,2
Poids — kg ± écart-type	85,2 ± 16,5	86,0 ± 17,7
Sexe masculin — n (%)	872 (83)	858 (82)
Classification NYHA — n / n total (%)		
I	163/1047 (16)	184/1053 (18)
II	580/1047 (55)	578/1053 (55)
III	276/1047 (26)	271/1052 (26)
IV	28/1047 (3)	19/1053 (2)
Risque relié à l'opération EuroSCORE ± écart-type (%)	4,1 ± 2,9	4,1 ± 2,8
Condition médicale préexistante — n (%)		
Diabète	347 (33)	368 (35)
Hypertension	847 (81)	845 (80)
Angine	744 (71)	756 (72)
Insuffisance cardiaque	136 (13)	133 (13)
Infarctus du myocarde (dans les 90 derniers jours)	75 (7)	83 (8)
Antécédent de chirurgie cardiaque	17 (2)	14 (1)
AAS dans les 7 jours avant l'opération — n (%)	444 (42,4)	463 (44,0)
AAS moins de 24 heures postopératoire — n / n total (%)	819/1045 (78)	799/1052 (76)

Abréviations : AAS : acide acétylsalicylique; NYHA : New York Heart Association

^a Adapté de la référence 1 avec permission : *N Engl J Med* 2016;374:728-37.

Numéro de permis de reproduction : 3911531429134

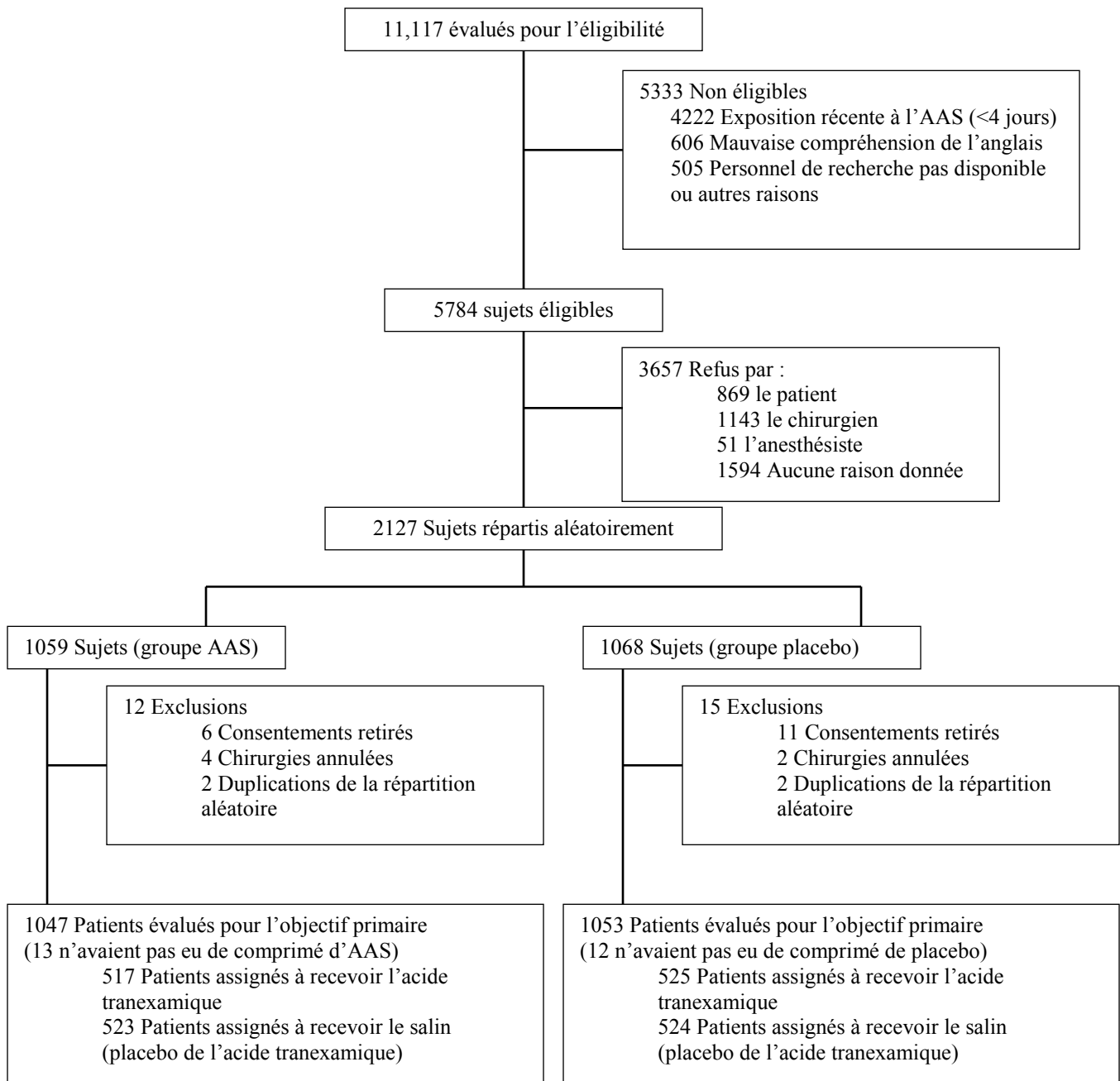


Figure 1. Schéma de l'étude

Adapté de la référence 1 avec permission: *N Engl J Med* 2016;374:728-37.
 Numéro de permis de reproduction : 3911531429134

Tableau II. Tableau des résultats (objectifs primaires et secondaires sélectionnés)^a

Objectif mesuré	AAS (n=1047)	Placebo (n=1053)	RR (IC 95 %)	Valeur p
Objectif primaire (décès + IM + AVC + IRA +EP + ischémie mésentérique) – n / n total (%)	202/1046 (19,3)	215/1052 (20,4)	0,94 (0,80–1,12)	0,55
Décès – n (%)	14 (1,3)	9 (0,9)	1,56 (0,68–3,60)	0,30
IM- n (%)	144 (13,8)	166 (15,8)	0,87 (0,71–1,07)	0,20
AVC- n (%)	14 (1,3)	12 (1,1)	1,17 (0,55–2,52)	0,70
IR- n (%)	49 (4,7)	41 (3,9)	1,20 (0,80–1,80)	0,39
EP - n (%)	8 (0,8)	10 (1,0)	0,81 (0,32–2,03)	0,81
Ischémie mésentérique - n (%)	0	2 (0,2)	0	0,50
Seconde opération pour une hémorragie - n (%)	19 (1,8)	22 (2,1)	0,87 (0,47–1,60)	0,75
Transfusion sanguine dans les 24h post chirurgie – n (%)	460 (43,9)	449 (42,6)	1,03 (0,93-1,14)	0,57
Tamponnade cardiaque – n (%)	11 (1,1)	4 (0,4)	2,77 (0,88–8,66)	0,08

Abréviations: AAS : acide acétylsalicylique; AVC : accident vasculaire cérébral; EP : embolie pulmonaire; IM : infarctus du myocarde non fatal; IRA : insuffisance rénale aiguë; RR : risque relatif

^aAdapté de la référence 1 avec permission : N Engl J Med 2016;374:728-37. Numéro de permis de reproduction : 3911531429134

Grille d'analyse

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES ?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement ? OUI. Les patients devant subir un PAC ont été répartis de façon aléatoire dans les deux groupes : AAS ou placebo, selon un ratio 1:1 avec une stratification selon les centres participants à l'étude.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude ? OUI. Tous les patients inclus dans l'étude ont été soumis à l'analyse en ITT. Cependant, il est à noter que seulement 36 % (2127/5784) des patients éligibles à l'étude y ont participé. L'une des causes de ce problème de recrutement était le refus des chirurgiens de participer (1143 refus). De plus, pour 1594 sujets, les raisons du refus de participer n'étaient pas mentionnées.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme ? OUI. Le suivi a été excellent puisque plus de 99,9 % des patients ont contribué aux données jusqu'au trentième jour suivant la chirurgie.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ? OUI. Il s'agit d'une étude évaluant l'innocuité et l'efficacité. À la fois une analyse per protocole et une analyse en ITT aurait été à privilégier. Cependant, étant donné l'observance optimale et le peu de pertes au suivi, l'analyse en ITT reflète de façon adéquate l'analyse per protocole en ce qui a trait à l'innocuité. Pour l'évaluation de l'efficacité, l'analyse en ITT est également adéquate.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné ? OUI. Les traitements ont été gardés à l'insu des patients et de l'équipe traitante. Un placebo d'apparence similaire à l'AAS a été utilisé.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ? OUI. Les groupes peuvent être considérés similaires suivant la répartition aléatoire. Les données démographiques et médicales étaient similaires entre les groupes. De plus, le régime médicamenteux préopératoire ainsi que le nombre de patients déjà sous aspirine avant l'étude étaient comparables entre les groupes.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche ? OUI et NON. De l'information est donnée sur l'utilisation de l'acide tranexamique préopératoire et de l'AAS postopératoire. Les taux sont similaires entre les deux groupes. Cependant, l'arrêt des anticoagulants autres que la warfarine et des antiplaquetaires autres que l'AAS et le clopidogrel était fait selon les pratiques locales. Comme la prise en charge de ces médicaments en préopératoire et leur reprise en postopératoire dépendaient du centre, des disparités locales/nationales auraient pu avoir un impact sur la survenue d'événements thrombotiques et de saignements.
QUELS SONT LES RÉSULTATS ?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ? L'analyse de l'objectif primaire composite (décès, IM non fatal, AVC, EP, IR et ischémie mésentérique) ne montre aucune différence statistiquement significative de ces événements dans le groupe AAS comparativement au groupe placebo. Également, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes au niveau des saignements.
Quelle est la précision de l'effet évalué ? Des IC de 95 % étaient visés, ce qui est raisonnable pour évaluer l'innocuité d'une intervention. La précision est donc adéquate pour le type d'objectif mesuré.
LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES ?
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients ? NON. La séquence d'administration de l'AAS au cours de l'étude est plutôt atypique et ne reflète pas la pratique courante. En effet, dans cette étude, une période minimale de quatre jours sans AAS en préopératoire était nécessaire. Ceci ne reflète pas la pratique courante où l'AAS est poursuivie jusqu'à la chirurgie ^{2,3} . La dose unique de 100 mg d'AAS donnée en préopératoire dans cette étude ne correspond pas réellement à la poursuite d'un traitement chronique d'AAS.
Est-ce que tous les résultats ou impacts cliniques ont été pris en considération ? OUI. En plus d'évaluer les éléments de l'objectif primaire composite mentionnés plus haut, les auteurs ont aussi vérifié : l'incidence d'une seconde procédure pour cause d'hémorragie, de tamponnade cardiaque, la durée de séjour aux soins intensifs, la durée de ventilation mécanique, l'incidence de seconde intubation, la survenue d'ulcères gastriques de novo et la durée d'hospitalisation.
Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs ? NON. Les résultats obtenus pour tous les objectifs sont non statistiquement et non cliniquement significatifs.

Discussion

L'étude est intéressante sur le plan clinique puisque plusieurs se questionnent sur les risques potentiels de saignements par rapport aux bénéfices de poursuivre l'AAS lors d'un PAC. En 2015, une méta-analyse sur le sujet conclut que l'AAS réduit l'incidence d'IM en peropératoire, mais augmente le risque de saignements, de transfusions sanguines ou d'une seconde opération⁷. Certaines lignes directrices recommandent clairement de ne pas cesser l'AAS alors que d'autres sont plus nuancées²⁻⁵.

La validité interne de cette étude est renforcée par un devis de qualité et une exécution des interventions avec un niveau de rigueur appréciable. En effet, il s'agit d'une étude multicentrique avec un protocole de recherche rigoureux, à double aveugle et à répartition aléatoire. Le double aveugle a été conservé pour toute la durée de l'étude, ce qui diminue le risque de biais d'évaluation. Un biais d'information est tout de même probable pour les objectifs évalués dans les 30 jours suivant l'hospitalisation. Ces objectifs étaient évalués par téléphone directement auprès des patients et cela implique un biais de mémoire potentiel. Cependant, les dossiers médicaux étaient également revus ce qui réduit la possibilité de ce biais de mémoire. De plus, un biais de confusion induit par un suivi prolongé est aussi plausible. Un suivi de 30 jours est probablement trop long pour évaluer l'effet d'une dose unique d'AAS considérant la multitude de facteurs confondants. Par exemple, il faut considérer la reprise d'antiplaquetaires autres que l'AAS ou d'anticoagulants en postopératoire ainsi que les autres complications possibles pendant l'hospitalisation pouvant affecter la mesure des objectifs de l'étude. Ces derniers points n'ont pas été évalués par les auteurs. Aussi, un ajustement hétérogène des autres traitements postopératoires non mentionnés, tels que la gestion des périodes sous héparine à dose thérapeutique pour les patients anticoagulés, laisse présager un biais de performance potentiel. Un biais d'attrition était également peu probable étant donné les faibles proportions d'exclusions et de pertes au suivi, soit 1,1 % pour le groupe AAS et 1,4 % pour le groupe placebo. De plus, cette proportion est bien en dessous de l'incidence de l'évènement primaire, qui est à 19 %. Par contre, une quantité significative de patients éligibles ont refusé de participer sans donner de raison. D'autres ont été exclus, car le chirurgien impliqué a refusé de participer à l'étude. Il est alors légitime de se questionner sur un biais quant à la sélection de patients moins malades dans cette étude. Ceci pourrait limiter les bienfaits potentiels de l'AAS.

La mesure de l'exposition semble à priori très claire, mais il est légitime de se demander si une période d'arrêt de quatre jours pour la prise d'AAS est suffisante. En effet, un délai de près de 10 jours suivant l'arrêt serait nécessaire afin de retrouver une fonction plaquettaire normale¹¹. Un arrêt précoce de l'AAS peut engendrer un phénomène appelé le syndrome de retrait à l'aspirine, un syndrome caractérisé par un état pro-inflammatoire suivant les premiers jours où l'AAS est cessé¹¹. Les patients préalablement sous AAS seraient alors plus à risque de complications thrombotiques lors de cette période d'arrêt, ainsi que les premiers jours suivant la prise d'AAS préopératoire comparativement aux patients n'étant pas sous aspirine avant l'étude.

Finalement, pour clore le volet sur la validité interne de l'étude, il reste à mentionner un biais de rapport majeur. En effet, le titre de l'article porte à confusion « *Stopping vs. continuing aspirin before coronary artery surgery* » alors qu'en réalité, l'AAS n'a pas été continué ou arrêté comme le sous-entend le titre. Les patients éligibles devaient tous avoir cessé l'AAS au moins quatre jours avant l'intervention et ils étaient ensuite répartis aléatoirement à recevoir une seule dose d'aspirine 100 mg ou un placebo une à deux heures avant la chirurgie.

En ce qui a trait à la critique de la validité externe, il est premièrement justifié de se demander si les résultats de cette étude peuvent être extrapolés à une population plus large. Dans le cas présent, la population de l'étude ne reflète probablement pas adéquatement la majorité des patients devant subir un PAC. Un problème de recrutement flagrant peut être noté, ce qui n'assure pas une généralisabilité des résultats. Effectivement, le recrutement s'est étalé sur sept ans et seulement 36 % des patients éligibles ont été inclus. Ce problème majeur de recrutement pourrait s'expliquer entre autres par le fait que l'AAS a été continué chez plus de 79 % (4222/5333) des patients, ces derniers étant alors jugés inéligibles à l'étude. Ceci concorde avec la pratique actuelle de continuer l'AAS en préopératoire, tel que suggéré par plusieurs lignes directrices^{2,4}.

Un problème fondamental relevé pour la validité externe de l'étude réside dans la nature du choix de l'intervention. D'une part, il est pertinent de se questionner sur l'efficacité de la dose unique d'AAS entérique une à deux heures préopératoire, compte tenu de la libération retardée (quatre à six heures) de cette formulation. D'autre part, dans le contexte où l'étude évaluait l'exposition d'une seule dose d'AAS préopératoire et que la gestion postopératoire était laissée à la discrétion des cliniciens, il semble irrationnel d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une telle pratique sur 30 jours. Il est alors difficile d'appliquer les résultats obtenus dans un contexte clinique où l'AAS est pris de façon chronique et serait donc continué chez un patient devant subir un PAC. Par ailleurs, le taux d'IM observé a été plus élevé que dans d'autres études où il se situait entre 2 et 10 %^{12,13}. Il est à se demander si le fait de cesser l'AAS dans les quatre jours pré-pontage augmente le risque thrombotique. Le haut taux d'IM observé pourrait être expliqué en partie par le fait que seulement 78 % des patients ont reçu de l'AAS dans les 24 premières heures de la chirurgie, alors qu'il est recommandé de donner 100 mg à 320 mg dans les six heures suivant la chirurgie⁴. Ceci rend difficile l'interprétation de la question expérimentale de l'étude.

Conclusion

Au final, bien que la question de l'étude était intéressante au niveau clinique et qu'un devis adéquat ait été choisi, la pertinence du schéma thérapeutique utilisé a eu une incidence sur la généralisabilité des résultats. Aussi, aucun résultat des objectifs primaires et secondaires n'était statistiquement significatif. Toutefois, l'AAS débuté le jour de la chirurgie ne semble pas augmenter le risque de saignement par rapport au placebo. À la lumière des données actuelles, il serait alors raisonnable de continuer à se référer aux principales lignes directrices canadiennes et américaines qui suggèrent de poursuivre l'AAS chez les patients devant subir un PAC^{2,3}.

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. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en lien 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 en remercient les responsables et collaborateurs. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T et coll. Stopping vs. continuing aspirin before coronary artery surgery. *N Engl J Med* 2016;374:728-37.
2. Bell AD, Roussin A, Cartier R, Chan WS, Douketis JD, Gupta A et coll. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: canadian cardiovascular society guidelines. *Can J Cardiol* 2011;27(supplA):S1-59.
3. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH et coll. Perioperative management of antithrombotic therapy: anti-thrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl. 2):e326S-50S.
4. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG et coll. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:4-34.
5. Kulik A, Ruel M, Jneid H, Ferguson TB, Hiratzka LF, Ikonomidis JS et coll. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:927-64.
6. Antithrombotic Trialists's Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
7. Hastings SLM, Myles P, Mollroy D. Aspirin and coronary artery surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2015;115:376-85.
8. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000;101:1206-18.
9. Alghamdi AA, Moussa F, Fremes SE. Does the use of preoperative aspirin increase the risk of bleeding in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery? systematic review and meta-analysis. *J Card Surg* 2007;22:247-56.
10. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T et coll. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery. *N Engl J Med* 2016. [en ligne] <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1606424#t=article> (site visité le 05 novembre 2016).
11. Gerstein NS, Schulman PM, Gerstein WH, Petersen TR, Tawil I. Should more patients continue aspirin therapy perioperatively?: clinical impact of aspirin withdrawal syndrome. *Ann Surg* 2012;255:811-9.
12. Nalysnyk L, Fahrbach K, Reynolds MW, Zhao SZ, Ross S. Adverse events in coronary artery bypass graft (CABG) trials: a systematic review and analysis. *Heart* 2003; 89:767-72.
13. Chen JC, Kaul P, Levy JH, Haverich A, Menasche P, Smith PK et coll. Myocardial infarction following coronary artery bypass graft surgery increases healthcare resource utilization. *Crit Care Med* 2007;35:1296-301.