

Gestion des anomalies constitutionnelles de l'hémostase avant un geste invasif

N Ajzenberg¹, E de Raucourt², C Ternisien³, A Godier⁴

¹ Département d'Hématologie et d'Immunologie Biologiques, Hôpital Bichat, HUPNVS

APHP Paris

² Laboratoire d'Hématologie, Hôpital Beaujon, HUPNVS APHP Clichy

³ Laboratoire d'Hématologie, CHU Nantes

⁴ Service d'Anesthésie-réanimation, Fondation Rothschild, Paris

Correspondant :

Nadine Ajzenberg

Laboratoire d'Hématologie

Hopital Bichat

46 rue Henri Huchard

75877 Paris cedex 18

tel 01 40 25 85 21 fax 01 40 25 88 53

nadine.ajzenberg@aphp.fr

Points essentiels :

1. Importance d'un interrogatoire standardisé pour évaluer le risque hémorragique lié au patient lors d'un geste invasif
2. TP et TCA non prédictifs du risque hémorragique
3. La prise en charge de la pathologie hémorragique constitutionnelle nécessite une excellente coopération entre l'équipe d'anesthésie, de chirurgie et l'équipe d'hémostase. Le rapport bénéfice/risque de l'acte invasif doit être soigneusement pesé.

4. Le protocole de prise en charge doit être rédigé en collaboration avec le CTH qui prend en charge le patient et doit être le plus précis possible
5. Dans les pathologies hémorragiques et en particulier lorsque la chirurgie implique une surface muqueuse, un traitement par acide tranexamique doit être associé sauf contre-indication.
6. Le risque hémorragique en rapport avec une chute d'escarre doit être systématiquement considéré pour évaluer la durée du traitement.
7. Une prophylaxie anti-thrombotique doit être discutée dans toutes les interventions chirurgicales à risque élevé de thrombose veineuse si le risque hémorragique est contrôlé.

1- Modalités d'évaluation du risque hémorragique du patient en consultation d'anesthésie

1.1 Objectifs

Un des objectifs de la consultation d'anesthésie est l'évaluation du risque hémorragique péri-opératoire. Ce risque inclut le risque hémorragique lié à l'acte invasif et aussi le risque hémorragique lié au patient, c'est à dire les caractéristiques du patient qui augmentent le risque de saignement lors de la procédure. Les modalités d'évaluation du risque lié au patient ont été clarifiées par les recommandations formalisées d'experts (RFE) de la SFAR de 2012 sur les examens pré-interventionnels systématiques¹.

L'objectif de cette évaluation menée en consultation est de rechercher une anomalie de l'hémostase exposant le patient à un sur-risque hémorragique, afin d'adapter la prise en charge péri-opératoire pour réduire ce risque. Parmi les anomalies de l'hémostase, les anomalies acquises sont les plus fréquentes, en particulier celles secondaires aux traitements antithrombotiques : 5% de la population est traitée par des agents antiplaquettaires et 2% de la population par anticoagulants oraux. L'identification du risque est aisée et conduit à une prise en charge péri-opératoire adaptée de ces médicaments, guidée par les recommandations pour réduire le risque hémorragique péri-opératoire²⁻⁵.

Les anomalies constitutionnelles de l'hémostase à risque hémorragique sont plus rares. Elles incluent les déficits constitutionnels en facteurs de coagulation à risque hémorragique, les thrombopénies et les thrombopathies constitutionnelles :

Leur prévalence dans la population générale est faible (tableau 1). Les plus fréquentes sont la maladie de Willebrand et l'hémophilie A.

L'anesthésiste est alors exposé à deux situations, très différentes :

- soit l'anomalie du patient est connue et sa prise en charge péri-opératoire relève alors des hémostasiens et/ou d'un centre de référence de traitement des maladies hémorragiques, tel que le Centre de Traitement des Hémophiles (CTH).

- soit cette anomalie n'est pas connue et la problématique est celle de son diagnostic. Il s'agit alors d'anomalie rare puisque chez les patients asymptomatiques, la prévalence de ces troubles est de l'ordre de 1/40 000 ¹.

Tableau 1: Prévalence des anomalies constitutionnelles de l'hémostase

Anomalies constitutionnelles de l'hémostase	Prévalence
Maladie de Willebrand	0.5 – 1 %
Hémophilie A	1/5 000 garçons
Hémophilie B	1/25 000 garçons
Thrombopathies ou thrombopénies constitutionnelles	1/30 000
Déficit en facteur VII	1/500 000
Autres déficits rares en facteurs de la coagulation	1/1 000 000 à 1/2 000 000

1.2 Place de l'interrogatoire

Le meilleur moyen de détecter une anomalie de l'hémostase associée à un risque hémorragique est l'interrogatoire. C'est un moyen simple et facile pour identifier les patients à risque hémorragique qui vont nécessiter une exploration spécifique de l'hémostase et une éventuelle prise en charge thérapeutique adaptée. Il doit être orienté par la recherche d'antécédents personnels et familiaux de symptômes hémorragiques, spontanés ou provoqués, et la recherche de pathologies ou de traitements pouvant interférer avec l'hémostase.

Différentes modalités ont été rapportées dans la littérature, incluant le recours à des questionnaires sur le modèle de ceux utilisés pour le diagnostic de la maladie de Willebrand ⁶. En pratique, ces questionnaires très détaillés, sont trop longs pour la consultation d'anesthésie et ne peuvent donc pas être utilisés de façon systématique pour l'ensemble des patients exposés à un geste invasif. L'utilisation d'un questionnaire simple et court apparaît comme la solution la plus adaptée à la consultation d'anesthésie. Les RFE de la SFAR proposent un questionnaire reposant sur 6 items simples (tableau 2). Bien que non validé, ce questionnaire est une aide précieuse pour la recherche systématisée des anomalies de l'hémostase. La possibilité d'un trouble de l'hémostase est alors évoquée devant au moins deux réponses positives, justifiant alors d'une exploration complémentaire, associant bilan biologique et avis spécialisé. Dans cette situation, les résultats normaux du TP, du TCA et de la numération plaquettaire n'excluent pas une pathologie de l'hémostase exposant à un risque hémorragique péri-interventionnel et conduisent le plus souvent à adresser le patient à une consultation spécialisée. L'utilisation de ce questionnaire peut ainsi conduire à suspecter et à diagnostiquer un trouble de l'hémostase qui n'était pas connu.

Tableau 2: Questionnaire de la SFAR
Tendance aux saignements prolongés/inhabituels (saignement de nez, petite coupure) ayant nécessité une consultation médicale ou un traitement
Tendance aux ecchymoses/hématomes importants (de plus de 2 cm sans choc) ou très importants pour un choc mineur
Saignement prolongé après une extraction dentaire
Saignement important après une chirurgie (notamment saignement après circoncision ou amygdaléctomie)
Pour les femmes :

- ménorragies ayant conduit à une consultation médicale ou un traitement (contraception orale, antifibrinolytiques, fer, etc.)
--

- hémorragie du post-partum ?

Antécédents dans la famille proche de maladie hémorragique
--

Il existe des situations où l'interrogatoire n'est pas contributif. C'est le cas des enfants n'ayant pas atteint l'âge de la marche. Ils n'ont pas ou peu été exposés aux traumatismes, aux chocs, aux coupures et ne peuvent donc pas répondre aux items du questionnaire. Il en va de même pour les patients ininterrogeables. Dans ces situations, à défaut de mieux, la réalisation d'un TP, d'un TCA et d'une numération plaquettaire, bien que peu contributive, aide un peu à l'estimation du risque hémorragique.

1.3 Antécédents du patient

Certaines pathologies s'associent à des troubles de l'hémostase. Elles ne doivent pas être négligées dans l'évaluation du risque hémorragique pré-procédure et peuvent conduire à des explorations spécifiques. Ainsi, les RFE précisent qu'un bilan d'hémostase peut être nécessaire en cas d'hépatopathie, de malabsorption ou de malnutrition, de maladie hématologique, de toute autre pathologie pouvant entraîner des troubles de l'hémostase, ou de prise de médicaments interférant avec l'hémostase, même en l'absence de symptômes hémorragiques¹.

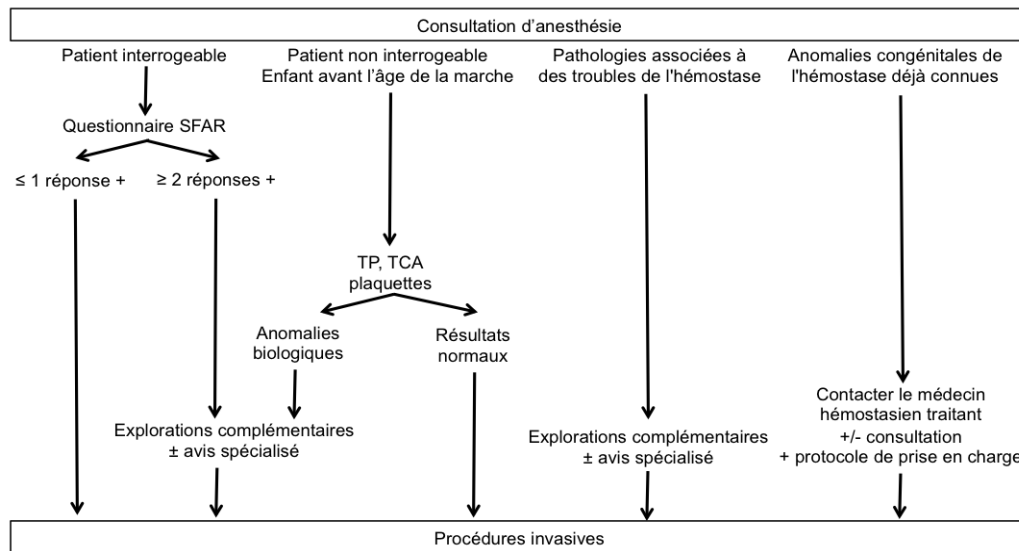
1.4 Bilan biologique

On a longtemps cru, à tort, que la réalisation systématique pré-opératoire d'un bilan biologique associant TP et TCA permettait de prédire le risque hémorragique péri-interventionnel. On a montré depuis qu'il n'existe pas de corrélation entre les anomalies des examens standards d'hémostase et les saignements péri-interventionnels, lorsque ces examens

sont réalisés de façon systématique et chez des patients non sélectionnés. En effet, l'association d'un TP normal et d'un TCA normal ne permet pas d'éliminer une pathologie à risque hémorragique. Ces deux tests n'explorent qu'une petite partie de l'hémostase et certaines anomalies de l'hémostase, pourtant associées à un risque hémorragique, ne perturbent ni le TP ni le TCA. C'est le cas du déficit en facteur XIII, mais aussi d'une grande partie des maladies de Willebrand et des thrombopathies. A l'inverse, des résultats anormaux ne correspondent pas systématiquement à une anomalie de l'hémostase à risque hémorragique⁸. La principale cause d'allongement des temps de coagulation est l'erreur pré-analytique, ce qui inclut le défaut de remplissage des tubes de prélèvement. Lorsqu'on répète le test lors d'un second prélèvement, l'anomalie n'est alors plus retrouvée. De plus, puisque les valeurs normales du laboratoire sont définies selon des valeurs de référence distribuées selon une courbe de Gauss et incluent les valeurs comprises dans l'intervalle défini par 2 déviations standards au-dessus et au-dessous de la moyenne, 2,5% de la population normale a par définition des temps de coagulation allongés, qui ne nécessitent pourtant pas d'exploration complémentaire. Enfin, un TP ou un TCA anormal peut correspondre à une anomalie de l'hémostase sans pour autant être associé à une augmentation du risque hémorragique. Ainsi, le déficit en facteur XII ou la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique allongent le TCA mais ne sont pas associés à un risque hémorragique.

Par conséquent, les RFE de la SFAR recommandent de ne pas prescrire de façon systématique un bilan d'hémostase chez les patients dont l'anamnèse et l'examen clinique ne font pas suspecter un trouble de l'hémostase, quel que soit le grade ASA, quel que soit le type d'intervention, quel que soit le type d'anesthésie choisi (anesthésie générale, ou neuraxiale, blocs périphériques ou techniques combinées), y compris en obstétrique, et quel que soit l'âge de ces patients à l'exclusion des enfants qui n'ont pas acquis la marche¹. La conduite à tenir est ainsi résumée dans le schéma 1.

Schéma 1: Gestion des anomalies constitutionnelles de l'hémostase avant un geste invasif



2. Pathologies hémorragiques les plus fréquentes :

2.1 prise en charge de patients atteints de maladie de Willebrand

La maladie de Willebrand est la plus fréquente des pathologies constitutionnelles hémorragiques avec une prévalence estimée de 0.5 à 1%. Sa transmission est autosomique, le plus souvent dominante à pénétrance variable. Il existe 3 types de maladie de Willebrand : déficit quantitatif modéré (type 1), sévère (type 3) et déficit qualitatif (type 2 subdivisé en 2A, 2B, 2M et 2N) (tableau 3).

Tableau 3 : Classification de la maladie de Willebrand⁹

Type	Description
1	<p>Déficit quantitatif partiel en VWF (50 à 70% des VWD)</p> <p>Transmission autosomale dominante</p>
<p>2</p> <p>2A</p> <p>2B</p> <p>2M</p> <p>2N</p>	<p>Déficit qualitatif en VWF (20 à 45% des VWD:</p> <p>Défaut d'interaction du VWF avec les plaquettes et le sous-endothélium (Transmission autosomale dominante ou récessive)</p> <p>Augmentation de l'affinité du VWF pour les plaquettes (Transmission autosomale dominante)</p> <p>Défaut d'interaction du VWF pour les plaquettes ou le sous-endothélium (transmission autosomale dominante)</p> <p>Diminution importante de l'affinité du VWF pour le FVIII (transmission autosomale récessive)</p>
3	<p>Déficit quantitatif quasi total en VWF (< 5% des VWD)</p> <p>(transmission autosomale récessive)</p>

Le risque hémorragique est lié au taux du facteur Willebrand (VWF) fonctionnel, le plus souvent mesuré par son activité cofacteur de la ristocétine (VWF:RCo) et au taux de facteur VIII coagulant (FVIII:C), et bien sûr au geste invasif.

Les outils thérapeutiques dont nous disposons sont :

- la desmopressine (Minirin[®]). Elle induit chez le sujet normal une augmentation parallèle des taux de VWF (x 2 à 3.5) et des taux de FVIII (x 2.5-5). Les temps de disparition sont d'environ 6-9h pour le VWF et 5-6h pour le FVIII. Du fait de la variabilité de réponse individuelle, il est nécessaire, au moment du diagnostic et avant utilisation clinique, de réaliser un test thérapeutique à la desmopressine afin de juger de son efficacité. La dose préconisée est de 0.3 µg/kg dans 50 ml de sérum physiologique à passer en 30 minutes. Le sujet est dit bon répondeur si les taux de VWF :RCo et de FVIII sont $\geq 50\%$ 2h après l'injection. La perfusion de desmopressine doit s'accompagner d'une restriction hydrique pendant toute la durée du traitement (750 ml chez l'adulte et 20 ml/ kg chez les enfants). En cas d'utilisation répétée, il est préférable de mesurer les taux de VWF :RCo et FVIII du fait du risque de tachyphylaxie. La desmopressine est contre-indiquée dans les maladies de Willebrand de type 2B. Elle est inefficace dans la maladie de Willebrand de type 3. Il est préférable de ne pas utiliser la desmopressine avant l'âge de 2 ans. Une grande prudence est également nécessaire chez les sujets présentant des facteurs de risque cardio- vasculaires et chez les sujets âgés.

Chez le sujet bon répondeur la desmopressine sera à privilégier dans toutes les chirurgies à risque hémorragique faible. La perfusion se fera 1 h avant le geste.

- Les concentrés plasmatiques en VWF disponibles en France sont le concentré Wilfactin[®] et le concentré Wilstart[®] fractionnés par le LFB et le concentré Voncento[®] (CSL Behring). Le Wilfactin[®] est un concentré de facteur Willebrand ne contenant pas de facteur VIII à l'inverse du Voncento[®] (ratio VWF/FVIII = 2) et du concentré Wilstart[®] qui rassemble dans un même coffret 1 flacon de Wilfactin[®] et 1 flacon de FVIII[®].

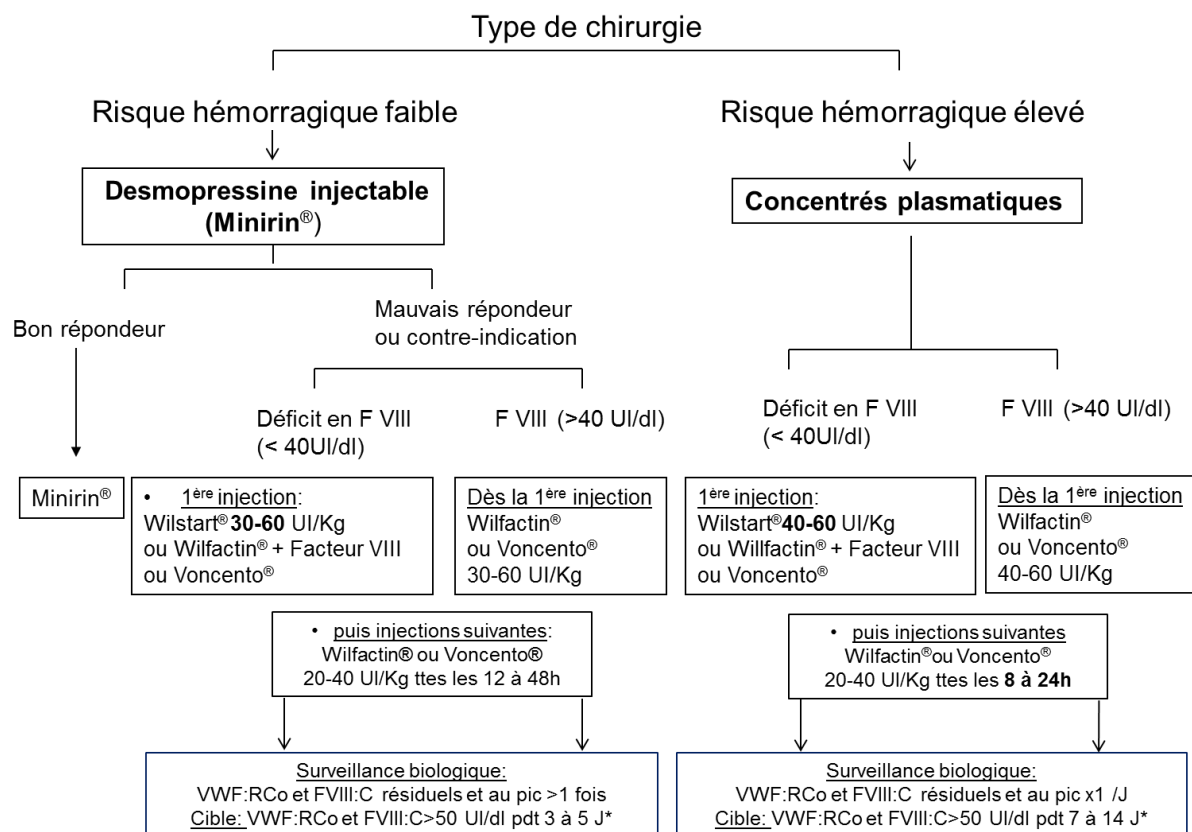
Le choix du traitement dépend de la sévérité du déficit en FVIII:C et de l'urgence de la mise en circulation d'un taux de FVIII:C adapté au risque hémorragique^{10,11}.

Les différentes propositions thérapeutiques en fonction du type de chirurgie sont résumées dans le schéma 2¹².

Dans tous les cas, le taux résiduel de VWF:RCo ne doit pas dépasser 200 UI/dl et celui de FVIII:C 250 - 300 UI/dl car au-delà le risque thrombotique est majoré.

Schéma 2 : Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de maladie de Willebrand en fonction du risque hémorragique de la chirurgie. La posologie est définie en VWF:RCo UI/dl.

* le traitement peut être prolongé en fonction de la sévérité de la maladie de Willebrand et/ou du type de chirurgie.



2.2 prise en charge de patients atteints d'hémophilie

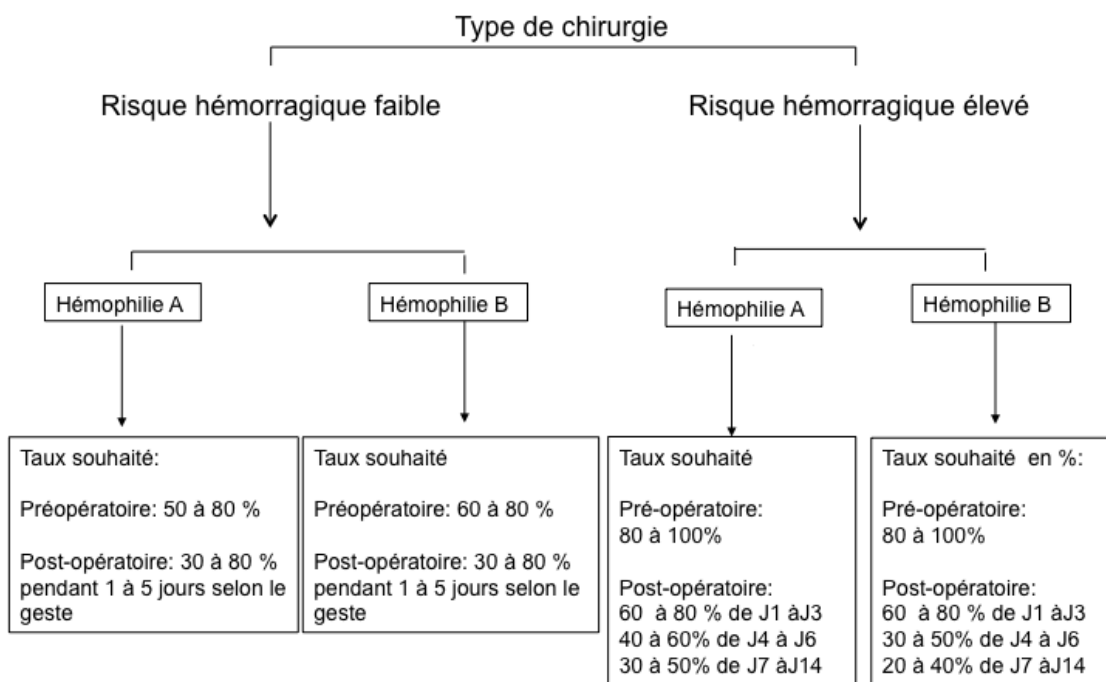
- L'hémophilie est une maladie hémorragique rare de transmission récessive liée à l'X. L'hémophilie B (déficit en FIX) est 4 fois plus rare que l'hémophilie A (déficit

en FVIII). Le risque hémorragique est corrélé à la profondeur du déficit. Ainsi dans la forme sévère, le taux de facteur est inférieur à 1%. Dans la forme modérée, le taux de facteur est compris entre 2 et 5% et dans la forme mineure ou atténuée, le taux de facteur est compris entre 5 et 40%. Chez l'adulte, un taux de FVIII normal est compris entre 50 et 150% et un taux de FIX normal entre 60 et 120%.

- Les outils thérapeutiques sont les concentrés de facteur VIII et IX plasmatiques ou recombinants. Dans la mesure du possible, il est préférable de perfuser le produit habituellement utilisé chez le patient. Les données pharmacocinétiques du patient doivent être utilisées chaque fois qu'elles sont disponibles. Généralement 1 UI /Kg de facteur VIII augmente le taux plasmatique de FVIII de 2 % et 1 UI/kg de facteur IX augmente de 0.5 à 0.8 % le taux plasmatique de FIX. Le taux de FVIII et FIX augmente dès la fin de l'injection et va ensuite décroître en fonction de sa demi-vie entre 8 et 16 h pour le FVIII et entre 16 et 24 h pour le FIX. Les produits à demi-vie prolongée, prochainement disponibles vont modifier ces paramètres et les rythmes d'injections post-opératoires¹³.
- Dans l'hémophilie A mineure, la desmopressine (Minirin[®]) peut permettre une augmentation transitoire du taux de FVIII. Comme pour la maladie de Willebrand, du fait de la variabilité individuelle de la réponse au Minirin[®], il est nécessaire de réaliser un test thérapeutique à la desmopressine afin de juger de son efficacité. Selon les résultats de cette épreuve on pourra envisager d'utiliser la desmopressine dans certaines chirurgies. Son utilisation est la même que celle décrite dans la maladie de Willebrand et doit être privilégiée chaque fois que cela est possible.
- L'absence d'inhibiteur doit également être vérifiée avant l'intervention.

- Malgré l'absence d'études à haut niveau de preuve sur les modalités du traitement substitutif au cours de la chirurgie, des recommandations européennes proposent des cibles de taux de FVIII ou FIX à atteindre et des durées de traitement résumées dans le schéma 3^{14,15}. Les cibles de facteurs VIII et IX correspondent aux taux de facteur résiduel préconisé c'est-à-dire le taux mesuré juste avant l'injection suivante de concentré. La dose pré-opératoire est administrée une heure avant le geste. Le rythme d'injection est ensuite adapté à la pharmacocinétique, aux taux résiduels de facteur préconisé et aux dosages réalisés.

Schéma 3 : Prise en charge thérapeutique proposée d'un patient atteint d'hémophilie en fonction du risque hémorragique de la chirurgie¹⁴



2.3 Mesures générales à appliquer quel que soit la pathologie hémorragique constitutionnelle

- Le protocole de prise en charge doit être rédigé en collaboration avec le CTH qui prend en charge le patient et doit préciser le nom et la posologie du produit lors du geste, la durée du traitement et les cibles du taux de facteur préconisé en post-opératoire. Il faut également s'assurer de la disponibilité des produits auprès de la pharmacie et de la possibilité de réaliser des dosages de facteurs VIII et/ou IX 24h/24 auprès du laboratoire d'hémostase.
- Le risque hémorragique en rapport avec une chute d'escarre doit être systématiquement considéré pour évaluer la durée du traitement.
- L'utilisation de médicaments adjuvants tels que les anti-fibrinolytiques (acide tranexamique), à la dose de 2 à 4 g/24 h chez l'adulte, 20 mg/kg/j chez l'enfant en 2 à 3 prises, est à discuter en fonction de la situation clinique.
- Les médicaments interférant avec les fonctions plaquettaires tels que les AINS, anti-agrégants plaquettaires et les inhibiteurs de recapture de la sérotonine sont contre-indiqués.

2.4 Place de la prophylaxie anti-thrombotique

Dans les situations à risque telles que la chirurgie orthopédique ou la chirurgie bariatrique, une prophylaxie anti-thrombotique, à la même posologie que celle recommandée pour un patient non atteint de maladie de Willebrand ou d'hémophilie mineure et modérée, doit être discutée si le risque hémorragique est maîtrisé¹⁶. En cas d'hémophilie A sévère, elle est non indiquée.

Conclusion

La recherche de pathologie hémorragique doit être faite en consultation d'anesthésie à l'aide d'un questionnaire. La prise en charge de la pathologie hémorragique

constitutionnelle nécessite une excellente coopération entre l'équipe d'anesthésie, de chirurgie et l'équipe d'hémostase. Le rapport bénéfice/risque de l'acte invasif doit être soigneusement pesé.

Lorsque la chirurgie implique une surface muqueuse, un traitement par acide tranexamique doit être associé sauf contre-indication.

Le risque hémorragique en rapport avec une chute d'escarre doit être systématiquement considéré pour évaluer la durée du traitement.

Enfin une prophylaxie anti thrombotique doit être discutée dans toutes les interventions chirurgicales à risque élevé de thrombose veineuse si le risque hémorragique est contrôlé.

Références

1. Molliex S, Pierre S, Blery C, Marret E, Beloeil H. [Routine preinterventional tests]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012;31:752-63.
2. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. *HAS.* 2008.
3. Sie P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV, Van der Linden P, Pernod G, Lecompte T, Gouin-Thibault I, Albaladejo P. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104:669-76.
4. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, Blais N, Fontana P, Cohen A, Llau JV, Rosencher N, Schved JF, de Maistre E, Samama MM, Mismetti P, Sie P. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) - March 2013. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106:382-93.
5. Bon usage des agents antiplaquettaires. In: *ANSM;* 2012.

6. Tosetto A, Castaman G, Plug I, Rodeghiero F, Eikenboom J. Prospective evaluation of the clinical utility of quantitative bleeding severity assessment in patients referred for hemostatic evaluation. *J Thromb Haemost.* 2011;9:1143-8.
7. Eckman MH, Erban JK, Singh SK, Kao GS. Screening for the risk for bleeding or thrombosis. *Ann Intern Med.* 2003;138:W15-24.
8. Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2008;140:496-504.
9. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L, Ingerslev J, Lee CA, Lillicrap D, Mannucci PM, Mazurier C, Meyer D, Nichols WL, Nishino M, Peake IR, Rodeghiero F, Schneppenheim R, Ruggeri ZM, Srivastava A, Montgomery RR, Federici AB. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost.* 2006;4:2103-14.
10. Goudemand J, Negrier C, Ounnoughene N, Sultan Y. Clinical management of patients with von Willebrand's disease with a VHP vWF concentrate: the French experience. *Haemophilia.* 1998;4 Suppl 3:48-52.
11. Borel-Derlon A. [Which perioperative therapeutic strategies in constitutional hemostasis disorders?]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1998;17 Suppl 1:10s-13s.
12. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, Rick ME, Sadler JE, Weinstein M, Yawn BP. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia.* 2008;14:171-232.
13. Mahlangu JN, Ragni M, Gupta N, Rangarajan S, Klamroth R, Oldenburg J, Nogami K, Young G, Cristiano LM, Dong Y, Allen G, Pierce GF, Robinson B. Long-acting

recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) for perioperative haemostatic management in severe haemophilia A. *Thromb Haemost.* 2016;116:Epub ahead of print.

14. Rikard K. Guidelines for therapy and optimal dosages of coagulation factors for treatment of bleeding and surgery in haemophilia. *Haemophilia.* 1995;suppl 1:8-13.
15. Hermans C, Altisent C, Batorova A, Chambost H, De Moerloose P, Karafoulidou A, Klamroth R, Richards M, White B, Dolan G. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia.* 2009;15:639-58.
16. Mazzeffi MA, Stone ME. Perioperative management of von Willebrand disease: a review for the anesthesiologist. *J Clin Anesth.* 2011;23:418-26.

Aucun conflit d'intérêts