

Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 4 décembre 2020

Par

MALBOS Damien

Né(e) le 7 octobre 1995 à Aurillac

La maladie hémorragique du nouveau-né par carence en vitamine K et rôle du pharmacien d'officine en termes de prévention

Thèse dirigée par Christelle POUGET

Examineurs :

M. Christelle POUGET, Maître de conférence de l'Université de Limoges

M. Catherine FAGNERE, Professeur de l'Université de Limoges

M. Jasmine CHAUZEIX, Maître de conférence de l'Université de Limoges

M. Jacques BUXERAUD, Professeur émérite de l'Université de Limoges

M. Christophe NOUVEL, Docteur en Pharmacie



Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 4 décembre 2020

Par MALBOS Damien

Né(e) le 7 octobre 1995 à Aurillac

La maladie hémorragique du nouveau-né par carence en vitamine K et rôle du pharmacien d'officine en termes de prévention

Thèse dirigée par Christelle POUGET

Examineurs :

M. Christelle POUGET, Maître de conférence de l'Université de Limoges

M. Catherine FAGNERE, Professeur de l'Université de Limoges

M. Jasmine CHAUZEIX, Maître de conférence de l'Université de Limoges

M. Jacques BUXERAUD, Professeur émérite de l'Université de Limoges

M. Christophe NOUVEL, Docteur en Pharmacie

Liste des enseignants

Le 1^{er} novembre 2018

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HÉMATOLOGIE (du 01.11.2018 au 31.10.2019)
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE (du 01.11.2018 au 31.10.2019)

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE

BÉGAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTRÔLE DU MÉDICAMENT
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FABRE Gabin	SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET INGÉNIERIE APPLIQUÉE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LAVERDET-POUCH Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE (jusqu'au 31.01.2019)
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE – BIOMATÉRIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BOUDOT Clotilde

MICROBIOLOGIE
(du 01.09.2018 au 31.08.2019)

RIOUX Benjamin

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
(du 01.09.2018 au 31.08.2019)

PROFESSEUR CERTIFIÉ

VERCELLIN Karen

ANGLAIS

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

(jusqu'au 30/09/2019)

DREYFUSS Gilles

(jusqu'au 30/09/2019)

MOESCH Christian

(jusqu'au 01.01.2019)

Remerciements

A mon jury de thèse,

- Mme Christelle Pouget, directrice de thèse et maître de conférences à la faculté de pharmacie de Limoges, je tenais sincèrement à vous remercier d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Merci de m'avoir accompagné tout au long de ce travail et de m'avoir guidé pour aboutir à cet exercice final et si particulier de mes études. Votre aide, vos conseils avisés et le temps que vous avez su me consacrer m'ont permis d'être supervisé tout au long de la rédaction de ce travail. Rassuré de pouvoir collaborer avec vous, c'est avec beaucoup de plaisir que j'ai ainsi pu rédiger cette thèse.
- Mme Catherine Fagnère, professeure à la faculté de pharmacie de Limoges, vous êtes tout simplement l'enseignante que je garderai toujours en mémoire dans les années à venir. Vos qualités professionnelles mêlées à une dévotion particulière à vos étudiants font de vous, une personne rare. Je vous confierai que vous avez éveillé en moi une petite fibre enseignante que je compte bien cultiver dans les années futures. Je n'oublierai pas non plus, ce jour de septembre où dans un moment d'extrême faiblesse, j'étais venu frapper à votre porte. J'y avais alors trouvé une écoute attentive, particulièrement rassurante. Votre sincérité et bienveillance seront pour moi inoubliables...
- Mr Jacques Buxeraud, professeur émérite à la faculté de pharmacie de Limoges. Pour commencer, je tenais sincèrement à te remercier pour ta présence en ce jour si particulier pour moi. Ce siège que tu occupes à mon jury de thèse est un véritable honneur pour moi, alors un énorme merci pour ton investissement. Ensuite, il m'était important, au travers de ces lignes, de te dire combien je te suis reconnaissant pour le reste... La vie nous conduit parfois sur des chemins et nous offre des opportunités que l'on ne saurait espérer. Je repense à cette soirée de formation où Christophe Nouvel m'avait laissé sa place et où j'ai pu te rencontrer. Tu fais partie de ces personnes et figures au parcours professionnel qui impressionne ! mais pour autant tu restes si « toi ». Je l'ai découvert dès lors que nous avons commencé à discuter et je retiens que tu as su déceler en moi, quelque chose que j'aime particulièrement faire : « écrire ». Je me rappelle cette phrase que tu m'avais dite : « tu sembles être quelqu'un qui aime écrire », à ce moment-là j'ai compris que je ne devais pas laisser filer « l'opportunité chanceuse » que tu m'offrais. La suite de l'histoire, tu la connais, nous travaillons ensemble ! C'est un plaisir quotidien que je compte bien entretenir, je souhaite même progresser encore et encore pour être toujours plus à tes côtés !
- Mme Jasmine Chauzeix, maître de conférence à la faculté de pharmacie de Limoges, merci de votre présence. Vous nous aviez dispensé un certain nombre de cours d'hématologie en quatrième année et j'en garde un très bon souvenir. Une matière complexe mais dont la qualité de vos enseignements m'ont permis de garder un certain nombre de bases. Je vous remercie de la confiance que vous m'accordez en siégeant à mon jury de thèse. Le fait que vous ayez accepté très rapidement cette place, sur simple demande de Mme Pouget et de moi-même me touche particulièrement. En espérant ne pas vous décevoir...

- Mr Christophe Nouvel, docteur en Pharmacie. Christophe... Comment te remercier ? A vrai dire je ne sais pas trop comment m'exprimer, tellement tu as fait de choses pour moi... Je crois que je pourrais écrire des lignes et lignes ou tenter de décrire la belle personne que tu es mais on va faire quelque chose de bien mieux ! Tu es devenu plus qu'un simple patron qui me propose de temps en temps des remplacements... Tu es, à mes yeux, une personne sur qui je peux compter et surtout avec qui j'ai envie de partager des moments en dehors de l'officine. Parfois les mots ne sont pas suffisants et te proposer de partager des petites choses de la vie en tant qu'ami sont les plus beaux remerciements que je pourrais te proposer... Alors je ne vais pas noircir plus de papier pour chercher à te remercier, cette reconnaissance je te l'exprimerai autour d'un bon repas à la maison ! A nous et au début d'une amitié naissante !

A l'ensemble du corps enseignant de la faculté de pharmacie de Limoges,

- Quitter la faculté sans même n'avoir adressé mes remerciements à l'ensemble de l'équipe enseignante ? C'est impossible... La qualité des enseignements dispensés, vos attentions particulières au fil des années, votre accompagnement quotidien au cours des semestres qui filaient dans le temps, sont autant d'éléments qui font qu'à la faculté de pharmacie de Limoges, on se sent bien ! Au début impressionné de gravir les marches de la faculté, les années se sont succédées et ce sera inévitablement avec un pincement au cœur que je les descendrais une dernière fois. Je me retournerai, souriant et regardant ces lieux, je repenserais à vous tous et je me dirais que vous méritez, vous aussi, une bonne note pour avoir été tout simplement vous-même. A moi de vous attribuer un 20/20 ! Merci pour votre enseignement !

A ma famille,

- Mes parents : à vous, à qui je dois tout... Ma réussite scolaire, mon éducation, mon bonheur, qui je suis, et surtout cette vision si particulière que j'ai de la vie. Vous m'avez tout donné, tout ! Depuis ma naissance, j'ai toujours été au centre de vos attentions. Vous m'avez fait prendre conscience de la chance qu'on a de vivre sans manquer d'amour. Toujours épaulé, toujours soutenu, toujours chéri, si j'en suis là aujourd'hui à écrire ces remerciements, c'est grâce à vous et à tous les sacrifices que vous avez fait durant ces longues années pour que j'y arrive. Votre soutien est inébranlable, je sais que je pourrais toujours compter sur vous et c'est avec quiétude que je vais me lancer dans la vie professionnelle. J'espère que vous êtes fier de la personne que je suis devenu. Je tenais à vous dire que je suis également fier de vous ! Vous êtes extraordinaires, vous êtes mes parents ! L'amour que vous m'avez témoigné depuis ma naissance est un véritable océan et je tenais également à vous dire que je vous aime !
- Ma sœur : nous avons toujours été un petit peu pudique pour exprimer nos sentiments l'un envers l'autre, mais aujourd'hui j'ai envie de te dire que je suis extrêmement fier et heureux d'avoir à mes côtés une sœur comme toi. La personne que je suis devenu aujourd'hui te doit beaucoup. Tu es certes ma petite sœur et tu es peut-être plus jeune que moi mais tu restes pour autant très inspirante à mes yeux. A

ta manière, sans même t'en rendre compte, le soutien que tu m'offres depuis toujours est sans faille. Tu fais partie de ces piliers de la vie qui me sont essentiels et qui nous sont indispensables à tous les quatre. Aujourd'hui, tu débutes ton parcours d'étude dans le même milieu que l'ensemble de notre famille, j'en suis très fier ! Tu peux et pourras toujours compter sur moi quoi qu'il arrive ! Merci d'avoir pris cette place dans ma vie ! Continuons à partager des moments, peut-être encore plus que ce que nous faisons déjà, mais retiens que ton bonheur restera toujours important à mes yeux. Nous sommes frère et sœur, nous sommes inséparables.

- Mes grands-parents : notre proximité a fait que vous m'avez appris que notre âme d'enfant se définit en grande partie avec ce que l'on partage avec ses grands-parents. Je fais partie de ces enfants qui ont eu la chance de connaître leurs grands-parents et d'avoir pu grandir à leurs côtés. Il n'est pas loin le temps où nous jouions ensemble lorsque je venais dormir chez vous les week-ends ou pendant les vacances. Vous m'avez également appris que cette âme si particulière, il est possible de la garder, au-delà de l'enfance, par toutes les petites attentions et surprises avec lesquelles vous arrivez encore à me surprendre. Ne jamais grandir aux yeux de ses grands-parents est peut-être le secret pour toujours s'amuser. J'espère toujours rester pour vous ce petit fils qui vous rend fier et heureux. Merci pour votre présence dans ma vie, pour votre sagesse, pour vos espoirs que vous avez placés en moi lors de mes études. Merci pour votre soutien, pour vos encouragements, pour tous les cierges qui ont brûlé lors de mes examens... Je vous promets de toujours rester ce petit-fils qui ne grandira jamais. Vous m'êtes et resterez pour toujours éternels.

A mon amoureuse,

- Mon amour... voilà un petit peu plus d'un an que nous sommes main dans la main et pourtant ce que nous avons déjà partagé et traversé ensemble comme moments est incroyable. Tu t'es invitée dans mon cœur et j'ai adopté une amoureuse qui me fait découvrir la vie sous un jour que je n'avais jusqu' alors pas vécu. Ta présence, ton soutien, tes sentiments sont d'une force qui soufflent chacun de mes doutes et qui effacent chacune de mes peurs. Lorsque tu me regardes, comme tu sais si bien le faire, et que j'aperçois, au fond de tes yeux, ton âme, je comprends que tu veux être ce lien qui me rattache au bonheur. Tu me définis tout simplement et me permets de « vivre fort ». Ton soutien dans notre vie et dans notre quotidien est extrêmement présent et c'est quelque chose de très rassurant. Ensemble, je suis certain que nous arriverons à réaliser ces rêves dont nous avons maintes fois imaginés. Alors merci mon amour d'être celle qui fait battre mon cœur de manière plus intense, d'être celle qui a pris ma main pour avancer dans la vie et qui dessine sur mon visage, les traits d'un homme heureux. Merci à toi pour ta sincérité ainsi que de m'avoir laissé cette place dans ton cœur. A travers ces quelques lignes, comprends finalement que je t'aime mon amour...

A mes amies,

- A toi, Marine ! Il y a plus de 6 ans maintenant, je m'asseyais à la « prépa » juste à côté de toi et dire que je n'osais pas te parler... Depuis, les études nous ont rapproché au point que tu m'es devenu essentielle. Plus les années se succédaient, plus nous avons appris à nous connaître. Nous avons partagé tellement de choses !

Je ne peux m'empêcher de nous revoir dans ces rues de Limoges qu'on adorait tant. Les sorties cinéma, les restaurants, les escapades jusque tard dans la nuit, la musique forte dans les oreilles, les week-ends où je venais te voir alors que tu étais partie loin de Limoges. Tout est là dans mon cœur... J'ai eu la chance de te rencontrer sur ce banc à la fac, et depuis nous ne nous sommes jamais perdus de vue. Tu as toujours été là et je sais que tu le seras pour toujours. Je te l'ai déjà dit et de manière bien plus jolie et originale dans les petites lettres que je t'écrivais régulièrement et que tu dois garder précieusement, mais notre amitié est infinie. Je tenais tout de même à encrener cette amitié dans ce travail car si nous sommes, tous deux, devenus pharmaciens c'est notamment parce que nous avons toujours été là, l'un pour l'autre. A nous et à tout ce que nous avons encore à partager ensemble, car ces 6 premières années à la fac n'étaient que le début !

- A toi, Djawaher ! La vie nous permet de rencontrer de merveilleuses personnes aux moments où l'on s'y attend le moins... Je me rappelle de notre rencontre à Grenoble et de ce premier week-end avec Marine. Au début, tu ne devais venir avec nous que pour visiter le jardin des plantes mais au final, plus le temps passait, plus j'espérais que l'on reste tous les trois toute la journée puis tout le week-end. Il y a tout de suite eu ces forts sentiments de complicité et d'amitié entre nous. Ta bienveillance était là, sur nous et notre petit noyau d'amitié avec Marine, et depuis tu ne nous as jamais quittés. La suite, tu la connais... Avec nos cœurs grands ouverts, nous avons déjà laissé exprimer nos sentiments sur notre rencontre, alors il m'est impossible de résumer cela dans ces quelques lignes mais merci à toi d'être rentrée dans ma vie, merci à toi d'être devenue ce que tu es pour moi...

Aux professionnels de santé qui m'ont permis de m'investir dans leur équipe officinale et qui m'ont donné leur confiance au quotidien,

- Pharmacie Bousquet à Aurillac : tout a commencé avec vous... Paul, Vincent, vous avez été les premiers à me permettre de travailler en officine. Vous m'avez fait découvrir le métier de pharmacien mais surtout vous m'avez montré qu'il est tout simplement possible de façonner le métier d'officinal comme on l'entend. J'ai trouvé chez vous, une équipe chaleureuse, qui a su m'accueillir et qui m'a également soutenu toutes ces longues années... Peu de personnes placent leur confiance dans un étudiant comme vous l'avez fait, merci pour ça. En écrivant ces lignes, je revois certains de nos moments « rigolo » entre deux patients qu'on pourrait résumer avec de simples mots : goûter du samedi après-midi, glaces gourmandes, discussions sportives, et j'en oublie certainement... Je sais que dans quelques mois, cette page devra se tourner, c'est avec un pincement au cœur que je passerais devant cette pharmacie à la devanture en bois mais ce sera en esquissant un sourire car ces premiers moments de ma vie professionnelle resteront, tout simplement, inoubliables. Paul, Vincent, Carine, Sophie, Corinne, Delphine et Solange, vous m'avez permis de découvrir qu'on peut venir au travail avec un sentiment de bien-être.
- Pharmacie de l'Hôtel de ville à Aurillac : parfois l'Homme se façonne des idées qui deviennent des préjugés... Christophe, tu sais de quoi je parle et je reconnais que bêtement je me trompais. Venir travailler chez toi est tout simplement un plaisir ! Dès mon premier remplacement, j'ai découvert une équipe très accueillante et spontanée.

Myriam, Maryvonne, Margaux vous m'avez sans faille épaulé et soutenu ! Toi Christophe, tu es cette personne qui arrive toujours à voir du positif dans les choses. C'est tellement inspirant ! A chaque fois que ta porte s'ouvre, je retrouve cette sensation. Tu es doté d'une bienveillance qui fait que ton regard sur les gens nous permet de nous exprimer pleinement dès lors que tu décides de nous aider. Tu décèles des choses qui nous sont parfois inconnues à nous même. Je pense notamment à ce que tu as fait pour me permettre d'enseigner aux préparateurs. C'est notamment grâce à toi que cette expérience a pu être possible et j'ai découvert que c'est tout simplement une perspective de carrière dans laquelle j'ai très envie de m'investir. Je n'oublie pas non plus comment tu m'accompagnes pour me lancer dans ma carrière en me trouvant, dès que c'est possible, des remplacements... Merci de ta confiance, merci de m'avoir donné ma chance. Tu es plus qu'un patron à mes yeux. La pharmacie de l'Hôtel de ville est une pharmacie que je porte dans mon cœur...

- Pharmacie Lacoste : A la pharmacie Lacoste et à vous Brigitte... A peine ce remerciement commencé que je souris déjà et ça veut dire beaucoup... A mon tour de vous faire sourire en vous disant que les premières fois où je vous ai rencontrée, j'étais intimidé. Et oui...Je voyais que vous me donniez une chance et je ne voulais pas vous décevoir. Dès le premier remplacement, je souhaitais gagner votre confiance car il y a ces sentiments de bien-être et de plénitude qui règnent dans votre officine. On s'y sent bien... Marie Hélène et vous-même êtes pleines de petites attentions qui sont tellement rassurantes et agréables au quotidien. Chez vous, les patients ressentent cette proximité, et en prenant le temps de les observer, j'ai alors compris que la pharmacie d'officine peut être ainsi. Au-delà de la dispense du médicament, il y a ce lien à créer avec les patients et l'équipe qui nous entourent. J'en ai pris pleinement conscience en travaillant chez vous. Si un jour, ce rêve de devenir titulaire venait à se réaliser, je repenserai nécessairement à tout ce que j'ai pu découvrir dans votre officine, vous m'avez donné un axe vers lequel j'aimerais tendre. Alors merci ! Outre le côté professionnel, il y a aussi tout ce que nous avons pu échanger lors de nos discussions plus personnelles... Nous avons appris, petit à petit, à nous connaître et c'est quelque chose que je souhaiterais sincèrement entretenir avec vous car vous êtes de ces personnes que l'on rencontre et qui vous marque.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction.....	19
I. Syndrome hémorragique du nouveau-né et maladie hémorragique du nouveau-né	21
I.1. Rappels historiques	21
I.2. Définition de la maladie hémorragique du nouveau-né et épidémiologie	22
I.3. Physiologie et particularités de l'hémostase du nouveau-né	24
I.4. Les principales causes de la maladie hémorragique du nouveau-né	29
I.4.1. L'hypovitaminose K	29
I.4.2. Iatrogénie médicamenteuse et exposition fœtale	32
I.4.3. Autres causes de la maladie hémorragique du nouveau-né	36
I.5. Les différentes formes de la maladie hémorragique du nouveau-né.....	40
I.5.1. La forme précoce de la maladie hémorragique du nouveau-né (early HDN).....	41
I.5.2. La forme classique de la maladie hémorragique du nouveau-né (Classic HDN)...	41
I.5.3. La forme tardive de la maladie hémorragique du nouveau-né (late HDN).....	42
I.6. Stratégies prophylactiques et recommandations officielles	44
I.6.1. Historique de la prophylaxie vitamine K et controverse de son intérêt au cours de ces 50 dernières années	45
I.6.2. Avantages et inconvénients des prophylaxies intramusculaire et orale	47
I.6.3. Des stratégies prophylactiques variables.....	48
I.7. Diagnostic de la maladie hémorragique du nouveau-né	52
I.7.1. Les signes cliniques de la maladie hémorragique du nouveau-né	52
I.7.2. Les signes biologiques de la maladie hémorragique du nouveau-né	54
I.7.3. Diagnostic différentiel de la maladie hémorragique du nouveau-né	55
I.8. Prise en charge et traitement de la maladie hémorragique du nouveau-né	57
II. Généralités concernant la vitamine K.....	61
II.1. Rappels historiques	61
II.2. Les différentes formes de vitamine K	62
II.2.1. La vitamine K1 (phylloquinone).....	62
II.2.2. La vitamine K2 (ménaquinone)	63
II.2.3. La vitamine K3 (ménadione)	64
II.3. Vitamine K et coagulation	65
II.3.1. Implication de la vitamine K dans le processus de coagulation	65
II.3.2. Le cycle de la vitamine K	66
II.3.3. La gamma-glutamyl carboxylase, une enzyme clef	68
II.3.4. Protéines vitamine K-dépendantes (PVKD).....	69
II.4. Les différentes sources de vitamine K et ses besoins pour l'homme	72
II.4.1. Les sources alimentaires de la vitamine K.....	72
II.4.2. Les sources non alimentaires de la vitamine K : le microbiote intestinal source de ménaquinones.....	74
II.4.3. Biodisponibilité et métabolisme de la vitamine K	75
II.4.4. Répartition tissulaire de la vitamine K	77
II.5. Besoins et références nutritionnelles de la vitamine K et ses différentes formes d'apports médicamenteuses	79
II.5.1. Besoins et références nutritionnelles	79
II.5.2. Apports en vitamine K chez le nouveau-né.....	81
II.6. Autres propriétés physiologiques de la vitamine K	87

II.6.1. Vitamine K et santé osseuse.....	87
II.6.2. Vitamine K et calcification vasculaire	89
II.6.3. Vitamine K et arthrose.....	92
II.6.4. Vitamine K et inflammation/immunité innée	92
II.6.5. Vitamine K et cancer	93
III. Cas clinique et rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de la maladie hémorragique du nouveau-né	95
III.1. Cas clinique	95
III.2. Flyer destiné aux futurs parents	101
III.3. Entretien pharmaceutique maladie hémorragique du nouveau-né avec les futurs parents	103
III.3.1. Démarche de l'entretien	103
III.3.2. Le support visuel de l'entretien.....	105
Conclusion.....	110
Références bibliographiques	112
Serment De Galien	121

Table des illustrations

Figure 2 : Portrait de Carl Peter Henrik Dam (3)	21
Figure 1 : Portrait de Charles Wendell Townsend (3)	21
Figure 3 : Schéma de la cascade de coagulation (22)	25
Figure 4 : <i>Bifidobacterium adolescentis</i> (x1000) en coloration de Gram au microscope optique (27)	31
Figure 5 : Corpuscule de 0,3 μm de diamètre correspondant à l'hémoglobine dénaturée (corps de Heinz) (61)	45
Figure 6 : <i>Purpura nodulaire</i> (44)	53
Figure 7 : CT-scan illustrant un hématome sous-dural et une hémorragie sous-arachnoïdienne (78)	54
Figure 8 : Principales pathologies hémorragiques de la coagulation chez le nouveau-né et tests d'explorations (21)	57
Figure 9 : Noyau commun des différentes formes de vitamine K : cycle 2-méthyl-1,4-naphthoquinone	62
Figure 10 : Vitamine K1 : phylloquinone : 2-méthyl-3-phytyl-1,4-naphthoquinone	63
Figure 11 : Vitamine K2 : ménaquinone : 2-méthyl-3-multiprenyl-1,4-naphthoquinone	64
Figure 12 : Ménaquinone MK-7 et Ménaquinone MK-4	64
Figure 13 : Vitamine K3 : ménadione : 2-méthyl -1,4-naphthoquinone	65
Figure 14 : Réaction de gamma-carboxylation de protéines vitamine K-dépendantes (12)	66
Figure 15 : Cycle de la vitamine K (103)	67
Figure 16 : Schéma de la structure de la gamma-glutamyl carboxylase RE : réticulum endoplasmique. Les cercles noirs représentent des cystéines. L'enzyme comprendrait 5 à 7 domaines transmembranaires. (100)	68
Figure 17 : Schéma illustrant le site actif de la carboxylase, fixation et liaison covalente d'une protéine vitamine K-dépendante via son propeptide (PRO) et son second site de fixation (E) sur l'enzyme. En C la réaction de carboxylation est terminée. (104)	69
Figure 18 : Schéma illustrant la cascade de coagulation (105)	71
Figure 19 : Schéma représentant les étapes nécessaires à l'absorption de vitamines K alimentaires (ménaquinone MK-7) au sein de la circulation sanguine générale (111)	75
Figure 20 : Schéma représentant les étapes nécessaires à l'absorption de vitamine K alimentaire (ménaquinone MK-7) au sein des hépatocytes et des ostéoblastes (111)	76
Figure 21 : Inducteurs et inhibiteurs de la calcification vasculaire (141)	89
Figure 22 : Cycle de la vitamine K et de la maturation de la matrix-gla-protéine (143)	90
Figure 23 : Mécanisme d'action des AVK et lien avec la régulation de la protéine Gla matricielle (141)	91

<i>Figure 24 : Liaison ligand-récepteur entre une protéine S portée par une cellule apoptotique et son récepteur TAMR (150).....</i>	<i>93</i>
<i>Figure 25 : Voies de signalisations inflammatoires</i>	<i>93</i>
<i>Figure 26 : Schéma illustrant comment la protéine S pourrait influencer la progression tumorale et les métastases : la liaison PS/Gas6-TAMR exprimée à la surface des cellules cancéreuses selon des mécanismes autocrine/paracrine et l'inhibition de la réponse du système de défense de l'hôte pourrait favoriser la survie de ces dernières et leurs migrations métastatiques (150).....</i>	<i>94</i>
<i>Figure 27 : CT-scan montrant plusieurs zones hémorragiques</i>	<i>99</i>
<i>Figure 28 : Flyer pharmacie "La vitamine K : une attention indispensable" à destination des futurs parents</i>	<i>102</i>
<i>Figure 29 : Diapositives servant au support visuel "La vitamine K à la naissance".....</i>	<i>105</i>

Table des tableaux

<i>Tableau 1 : Variation des concentrations plasmatiques des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants au cours des 3 premiers mois de vie du nouveau-né (28).....</i>	<i>27</i>
<i>Tableau 2 : Principales particularités de l'hémostase néonatale versus adulte (20).....</i>	<i>29</i>
<i>Tableau 3 : Les différentes formes de maladie hémorragique du nouveau-né (78).....</i>	<i>44</i>
<i>Tableau 4 : Les principales stratégies prophylactiques de la maladie hémorragique du nouveau-né</i>	<i>50</i>
<i>Tableau 5 : Stratégies prophylactiques vitamine K en France chez le nouveau-né né à terme (11)</i>	<i>52</i>
<i>Tableau 6 : Stratégies prophylactiques vitamine K en France chez le nouveau-né prématuré (11)</i>	<i>52</i>
<i>Tableau 7 : Spécificités propres des calcifications vasculaires de type intima et média selon V. Persy et P. d'Haese (142).....</i>	<i>89</i>

« Si le sang coule et tache nos mains, les larmes ne pourront donner suffisamment de force à la vie... »

Introduction

La maladie hémorragique du nouveau-né par carence en vitamine K est un syndrome hémorragique pouvant toucher le jeune enfant dès sa naissance ainsi que dans ses premiers mois de la vie. Peu connue du grand public car relativement rare, elle peut cependant être à l'origine de complications graves voire irréversibles, avec parfois une mise en jeu du pronostic vital. Cependant, notons qu'une prophylaxie existe : la supplémentation en vitamine K dès la naissance. En outre, une implication de l'ensemble des professionnels de santé entourant les futurs parents au cours de la grossesse, y compris du pharmacien d'officine, peut permettre de limiter la survenue, encore trop fréquente, de cette maladie hémorragique du nouveau-né.

Le choix de mon sujet de thèse ne s'est que tardivement au cours de mon parcours universitaire mais s'est révélé comme une évidence un matin, lors de mon stage hospitalier dans le service des urgences pédiatriques du CHU de Limoges. Le cas de cet enfant pris en charge en urgence par les soignants qui ont œuvré pour le sauver et limiter les conséquences de ces hémorragies, m'a beaucoup interrogé. Quelle est cette pathologie ? Quelle en est la cause ? Peut-on la prévenir ? Et, il m'est impossible d'énumérer ici toutes les interrogations qui parcouraient alors mon esprit. Face à cela, mon maître de stage, et désormais co-directeur de thèse, a su m'accorder sa confiance pour me permettre de travailler sur ce cas clinique, et d'élaborer un premier travail de recherche sur cette thématique. L'intérêt que je portais à ce sujet a fait naître de nouvelles questions et de nouveaux investissements notamment, concernant le rôle que pouvait jouer le pharmacien d'officine dans la prévention de cette pathologie. Ainsi, j'ai décidé de m'investir davantage et de faire de ce sujet, le cœur de ma thèse d'exercice...

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé de proximité. De par ses compétences professionnelles et de la confiance de la population à son égard, il est apte à jouer un rôle de prévention légitime. Il me paraît intéressant qu'il devienne également un acteur impliqué pour limiter la survenue de la maladie hémorragique du nouveau-né. Connaître la maladie hémorragique du nouveau-né ainsi que les généralités sur la vitamine K et son implication dans le processus de coagulation, sont donc indispensables. Arriver à tisser un lien entre l'ensemble des connaissances relatives à ce sujet et l'aptitude à jouer un rôle de prévention au quotidien constitue une problématique à laquelle il nous faut tenter de répondre.

Afin d'arriver à créer des outils de préventions efficaces et facilement utilisables au quotidien, il est indispensable de faire un travail de synthèse et d'organiser au mieux les connaissances théoriques sur le sujet : tels sont les objectifs de cette thèse. Une connaissance précise de la maladie hémorragique du nouveau-né et de la vitamine K est essentielle, pour être capable de jouer pleinement ce rôle d'acteur en prévention et répondre au mieux aux interrogations des futurs parents.

Ce travail s'articule donc en trois parties. Il débutera tout d'abord en définissant en détail ce qu'est la maladie hémorragique du nouveau-né, viendra ensuite une seconde partie qui s'intéressera à des généralités relatives à la vitamine K afin de mieux comprendre l'implication de cette dernière dans ce syndrome hémorragique. Pour terminer, nous traiterons le cas-clinique que j'ai pu rencontrer lors de mon stage hospitalier et nous

exposerons également les deux outils de prévention imaginés pour servir de support à tout pharmacien d'officine souhaitant s'investir dans cette démarche de prévention.

I. Syndrome hémorragique du nouveau-né et maladie hémorragique du nouveau-né

I.1. Rappels historiques

Les questions et les réflexions visant à élucider, ou du moins à comprendre, les différentes propriétés hématologiques dont sont dotés les Hommes, sont extrêmement anciennes. En effet, déjà à l'époque d'Hippocrate (environ 460 avant Jésus Christ), les scientifiques s'intéressent aux propriétés et fonctions du sang, et de nombreux débats alimentent les conversations scientifiques. Mais, ce n'est qu'à la fin du XIX^{ème} siècle et plus précisément en 1894, qu'un physicien américain, Charles Wendell Townsend, réussit à invalider un raccourci un peu trop rapide, qui affirme que les saignements spontanés, chez les nouveau-nés, sont liés à des traumatismes, lors de l'accouchement ou à des anomalies hémophiliques. En effet, il parvient à démontrer que, dans la majorité des cas, les saignements sont de types généralisés et non localisés, cela réfutant la potentielle origine traumatique liée à l'accouchement. De même, il souligne une fréquence de cas similaires entre les deux sexes et sans antécédents hématologiques familiaux (autant de filles que de garçons), invalidant ainsi l'hypothèse de l'hémophilie. Une étude est mise en place sur 50 cas de saignements spontanés post-accouchements : dans 100 % des cas, l'hémorragie survient dans les premiers jours. Au cours de cette étude, 31 % des nouveau-nés décèdent dont la moitié dans les 24 premières heures et les autres en moins d'une semaine. A l'époque, Townsend n'arrive pas à clairement élucider l'origine de ces hémorragies. Cependant, il ne s'arrête pas là dans ses travaux, et parvient à mettre en évidence une incidence de 1 cas pour 150 naissances ; il nomme ce phénomène : « Haemorrhagic Disease of the newborn ». (1)(2)(3)

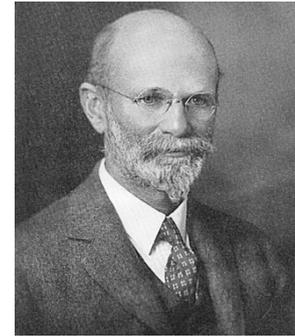


Figure 2 : Portrait de Charles Wendell Townsend (3)



Figure 1 : Portrait de Carl Peter Henrik Dam (3)

Un autre scientifique vient compléter ces travaux : Carl Peter Henrik Dam. Biochimiste danois, ayant reçu pour ses travaux, le prix Nobel de physiologie ou de médecine en 1943, il est notamment connu pour ses études sur le métabolisme du cholestérol, sa découverte de la vitamine K et la mise en évidence de ses propriétés, en particulier, celles de « Koagulation » en 1929 et 1935. Ces découvertes permettent ainsi, en les comparant à ceux de Townsend, de commencer à déterminer l'une des principales causes des syndromes hémorragiques du nouveau-né : l'hypovitaminose K. (1)(3)(4)

Dans les années 1940, le principe de prophylaxie par vitamine K apparaît. En effet, il est démontré que donner 90 mL de lait de vache aux nouveau-nés, dans leurs deux premiers jours de vie, permet de réduire le risque de saignement. (1)(5)

Il en est de même, avec la forme synthétique de la vitamine K, appelée vitamine K3 ou encore ménadione, qui lorsqu'elle est administrée en prophylaxie, dans les premiers jours

de vie, permet de réduire l'incidence de la maladie de 2 % à 0,45 %. La notion de prévention, par supplémentation en vitamine K, commence ainsi à apparaître. (1)(6)

C'est seulement dans les années 1950 que cette pratique prophylactique devient réellement commune. Cependant, aucune stratégie précise, concernant la posologie ou la fréquence d'administration, n'est clairement établie. La vitamine K sous forme synthétique (K3) est tout d'abord, privilégiée. Les doses administrées varient de manière assez surprenante allant même jusqu'à 60 mg avant de revenir à 1 mg. Au cours des années suivantes, la forme naturelle de la vitamine K, c'est-à-dire la vitamine K1, est utilisée. Malgré tout, la survenue d'hémolyse lors de l'administration de forte dose de vitamine K conduit à une certaine méfiance vis-à-vis de l'intérêt de cette prophylaxie. La preuve en est : une étude de 1970 en Grande Bretagne démontre que sur les 16 193 naissances survenues en une semaine seulement 20 % des nouveau-nés ont reçu de la vitamine K... (1)(7)

En 1980, une nouvelle enquête est mise en place en Grande Bretagne. Elle concerne l'unité néonatale d'Exeter qui a pour activité à cette époque, une moyenne de 5000 naissances par an. Les nouveau-nés dits « à risque », c'est-à-dire ceux nés avant le terme prévu, ou selon des conditions d'accouchement traumatique, ou ayant une mère traitée par anticonvulsivant durant la grossesse (à l'époque, l'allaitement au sein exclusif ne constituait pas un facteur de risque) reçoivent à titre prophylactique une dose de 1 mg de vitamine K par voie intramusculaire. Aucun cas de maladie hémorragique de nouveau-né (également appelé à l'époque « Vitamin K deficiency bleeding : VKDB ») n'est déclaré alors qu'après cette expérimentation, une hausse de la maladie est recensée (6 cas dans les 18 mois qui suivent). L'intérêt pour cette prévention se trouve donc renforcé, et un changement de stratégie thérapeutique est même adopté puisque cette prophylaxie est alors proposée à chaque nouvelle naissance. Les études mises en place dans les années suivantes, ne font que consolider l'intérêt de cette mesure à l'échelle nationale. (1)(8)

A l'heure actuelle, l'intérêt de la prophylaxie par apport de vitamine K, dans la maladie hémorragique du nouveau-né, et ce, dès les premiers jours de vie, est clairement démontré. Soulignons cependant que, dans les pays en voie de développement, les conditions d'accès à cette prophylaxie, restent particulièrement difficiles et constituent, désormais, un enjeu de santé publique à l'échelle internationale.

I.2. Définition de la maladie hémorragique du nouveau-né et épidémiologie

La maladie hémorragique du nouveau-né, également désignée sous le terme « Vitamin K deficiency bleeding (VKDB), est une des diverses formes d'expressions des syndromes hémorragiques du nouveau-né. Il s'agit, en effet, comme pour la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), d'une pathologie constitutionnelle ou dite acquise de la coagulation. Elle est notamment due à un manque de vitamine K chez le nouveau-né. Ce manque de vitamine K est donc à l'origine d'une non-activation des protéines plasmatiques de la coagulation, en particulier des facteurs dits vitamine K-dépendants (c'est-à-dire les facteurs II, VII, IX et X de la coagulation). De ce fait, une majoration du risque hémorragique devient particulièrement présente pour le nouveau-né. (9)(10)

La maladie hémorragique du nouveau-né est une affection relativement rare, mais pouvant avoir des conséquences gravissimes. Elle engendre parfois des séquelles irréversibles pour l'enfant en mettant notamment en jeu son pronostic vital. Elle peut revêtir différentes formes d'expressions cliniques comme des épistaxis, des hématomes, des saignements aux points de ponctions, des saignements ombilicaux, des saignements gastro-intestinaux, des hémorragies digestives, etc. Mais, cela peut également se traduire par des formes hémorragiques plus graves et plus profondes comme des hémorragies cérébrales, hépatiques ou surrénaliennes. On parle alors, dans ce cas-là, de « maladie hémorragique sévère du nouveau-né ». (10)(11)(9)

Nous développerons, certes, ces notions avec plus de précision dans une partie qui sera pleinement consacrée à cela, mais nous pouvons déjà souligner qu'une classification des différentes formes de maladie hémorragique du nouveau-né existe. Elle est principalement basée sur le délai de survenue de la pathologie. On retrouve la forme précoce de la maladie hémorragique du nouveau-né, survenant dans les 24 premières heures de vie du nouvel enfant, la forme dite classique ou intermédiaire qui peut apparaître entre 2 et 14 jours de vie, et enfin la forme tardive de la maladie qui survient, quant à elle, entre 2 semaines et 6 mois de vie. (9)(10)(11)

En ce qui concerne l'incidence de la maladie, celle-ci n'est pas évidente à illustrer. Relativement peu d'études ont été mises en place, dans des conditions de recensement qui ne sont pas forcément optimales et surtout avec un sous-diagnostic de la pathologie, et ce principalement, dans les pays en voie de développement où la prophylaxie n'est pas encore automatique voire non-disponible et non appliquée. Selon certaines indications, l'incidence de la maladie hémorragique du nouveau-né serait de 4,5 cas pour 100 000 naissances en Angleterre et de 35 à 72 cas pour 100 000 naissances en Thaïlande (11)(12)(13). De même, nous pouvons retenir les chiffres variant entre 4 à 7 cas pour 100 000 naissances en moyenne au niveau européen (14). Il s'agit donc d'une pathologie relativement rare, en particulier dans les pays occidentaux, et cela est essentiellement dû aux progrès en matière de diagnostic, de traitements, et de prophylaxie de la maladie. Une étude américaine illustre cela (15); en effet, en l'absence de prophylaxie, on estime que l'incidence de la forme classique de la maladie hémorragique du nouveau-né augmenterait, ce qui démontre donc l'intérêt et l'efficacité de la méthode préventive, consistant en une supplémentation de vitamine K dès la naissance.

Le risque de survenue de maladie hémorragique du nouveau-né peut être majoré, en plus de l'absence de prophylaxie, par des situations particulières comme la prise de certains médicaments par la mère au cours de la grossesse, ou par des conditions périnatales particulières (prématurité, pathologies hépatiques, asphyxie périnatale, etc.). L'incidence sera d'autant plus importante et pourra varier alors entre 6 et 12 %. La maladie s'exprimera plutôt sous sa forme précoce (11)(13). La forme dite classique ou intermédiaire est la forme la moins fréquente, elle surviendrait à une fréquence de 0 à 0,44 % selon les études les plus récentes, et ce toujours en l'absence de prophylaxie (13)(16). Enfin, concernant la forme dite tardive, forme particulièrement grave et aux séquelles majoritairement irréversibles, elle se manifeste selon une incidence de 1 cas pour 15 000 ou 1 cas pour 20 000 naissances si l'enfant ne reçoit pas de supplémentation en vitamine K à la naissance (13)(17).

Comme nous venons de le voir, l'ensemble de ces données ne concerne que les pays développés ou occidentaux, les informations épidémiologiques en lien avec cette pathologie dans les pays en voie de développement restent relativement rares. Un article, datant de

février 1998 du journal américain : « American journal of public health », cherche à illustrer, entre autres, les conséquences de cette maladie dans ces pays du tiers-monde. Ces données ont notamment été comparées à l'incidence obtenue dans les pays développés qui retenait, à l'époque, des chiffres de 5 à 25 cas pour 100 000 naissances et avec une médiane de 7,1. L'article précise que les données, pour les pays en voie de développement, doivent être interprétées avec une certaine critique et prudence. En effet, il a été difficile d'obtenir des informations fiables en raison :

- D'une faible couverture des services de santé,
- D'un manque de ressources au niveau du laboratoire ou de techniques d'imagerie visant à confirmer le diagnostic de la pathologie,
- D'un accès aux soins, souvent impossible avec, parfois, des décès à domicile sans prise en charge médicale.

On retiendra, donc, qu'il s'agit d'une pathologie relativement rare, en particulier dans les pays développés, l'involution du nombre de cas étant essentiellement due aux avancées médicales et aux progrès en ce qui concerne la prévention et la prise en charge thérapeutique. Malgré tout, les incidences sont encore très élevées dans les pays en voie de développement, cela s'expliquant par un accès difficile aux soins voire impossible dans ces pays, des coûts économiques trop importants pour pouvoir être assurés par ces derniers, et ce malgré le fait que les connaissances et recommandations actuelles par rapport aux préventions soient clairement définies. Espérons donc que, dans les années à venir, des accords et des solutions pérennes soient adoptés entre les instances de santé mondiale et ces pays en voie de développement.

I.3. Physiologie et particularités de l'hémostase du nouveau-né

Depuis les quatre dernières décennies, l'évolution des méthodes d'exploration biologique et d'imagerie a permis de nombreuses avancées et découvertes en ce qui concerne, non seulement, la physiologie du jeune enfant, du nouveau-né mais aussi du fœtus et ce, en particulier, dans le domaine de l'hémostase néonatale.

Les premiers scientifiques à s'être intéressés, à ce thème, sont les suivants : M. Andrew et W. Hataway, qui à la fin des années 1980 et à la suite de nombreux travaux et recherches, ont réussi à mettre en évidence les premières particularités de l'hémostase du nouveau-né ainsi que celle du fœtus. Ils sont même arrivés à distinguer les différences qualitatives et quantitatives qui font, de ces systèmes hématologiques, des entités différentes de celle de l'adulte. L'ensemble des travaux mis en place, depuis ces premières recherches (et notamment ceux de Salonvaara en 2003), tendent, sans exception, à démontrer qu'il existe un équilibre hémostatique fœtal et néonatal stable (ou dit « satisfaisant ») évitant ainsi des événements hémorragiques ou thrombotiques. Cependant, il est important de souligner que cet équilibre est particulièrement fragile, et c'est bien cette fragilité qui serait responsable des divers syndromes hémorragiques du nouveau-né comme la maladie hémorragique du nouveau-né qui nous intéresse ici (10)(20)(21).

L'hémostase néonatale présente des caractéristiques et particularités qui lui sont propres et ce, particulièrement, à chacune de ses étapes. On parle même de « concept d'hémostase en développement ». Celui-ci commence sa mise en place relativement tôt

durant la vie fœtale (la coagulation apparaissant dès la 16^{ème} semaine de gestation) et évolue jusqu'aux neufs premiers mois de la vie extra-utérine. Les étapes d'hémostase primaire, de coagulation plasmatique et de fibrinolyse présentent des particularités qu'il est important de définir afin de mieux comprendre les diverses pathologies hématologiques dont peuvent être victimes les nouveau-nés. Nous chercherons, à mettre en lumière, les éléments propres au développement de la coagulation plasmatique fœtale et néonatale qui sont une des causes physiopathologiques de la maladie hémorragique du nouveau-né (10)(20).

Pour rappel, le principe fondateur l'hyper-coagulation est la transformation du fibrinogène en fibrine, notamment à la suite d'une étape de polymérisation possible grâce à l'action de la thrombine, cette dernière jouant un rôle fondamental dans la formation et l'activation plaquettaire. Elle est fortement mise en jeu grâce au facteur tissulaire et ce, en particulier, à la suite d'une lésion vasculaire. En l'absence de ce type de dommage, ce système est maintenu en équilibre grâce à des activateurs et inhibiteurs de coagulation. Les taux de ces derniers évoluent considérablement entre la période fœtale, néonatale et l'enfance avant d'atteindre des taux proches de ceux de l'adulte. Soulignons qu'il existerait, chez le fœtus, une hyper-coagulation physiologique indépendante des facteurs de coagulation et des fonctions plaquettaires. Celle-ci serait résolutive, à la naissance, grâce à la mise en place des mécanismes d'équilibre de la coagulation. Cependant, il est important de souligner que cette inversion de capacité demande du temps, et n'est complète qu'au bout de trois mois de vie. Cela illustre parfaitement l'équilibre fragile de l'hémostase du nouveau-né où le risque hémorragique reste particulièrement présent (10)(11)(22).

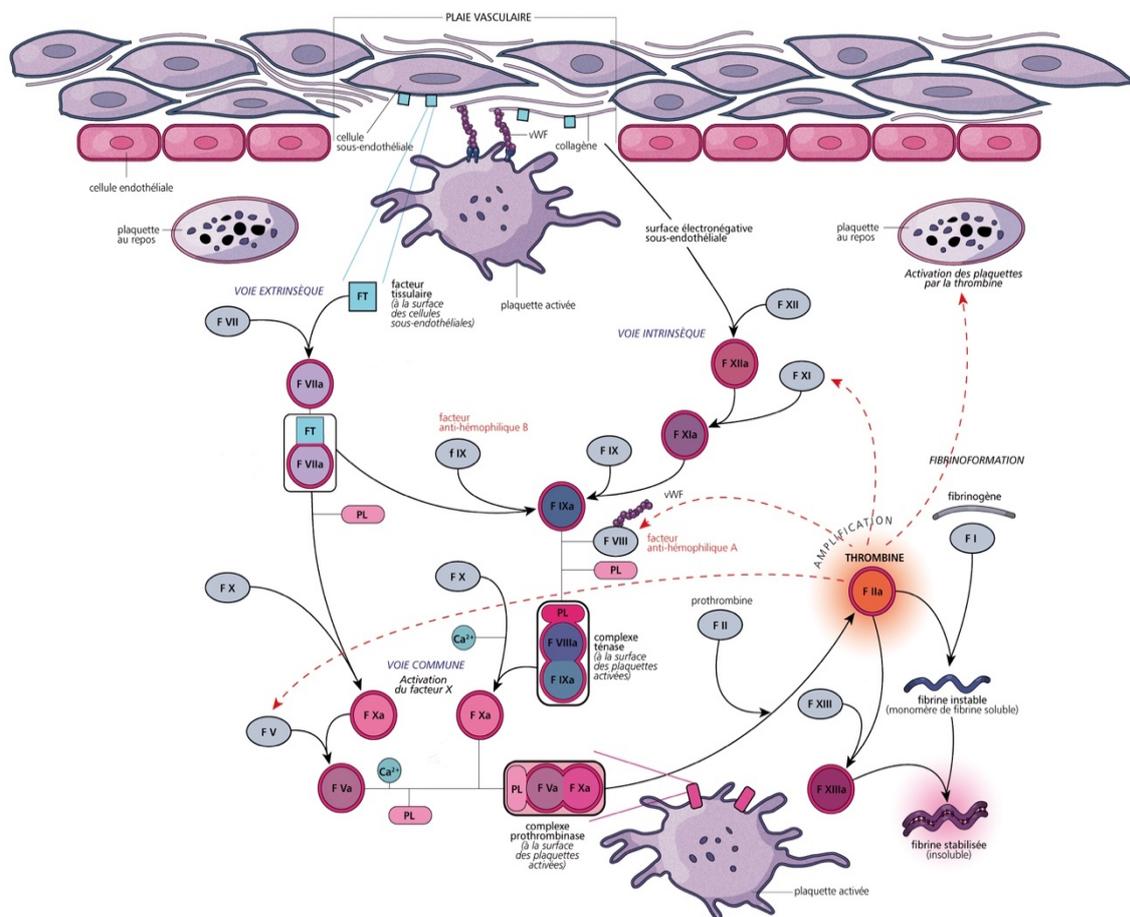


Figure 3 : Schéma de la cascade de coagulation (22)

De même, nous pouvons affirmer que la synthèse hépatique des facteurs de coagulation, chez le fœtus et le nouveau-né, est réduite par rapport à celle de l'adulte. Cela s'expliquerait par la présence de faible quantité d'ARNm dans les hépatocytes à ces âges extrêmes de la vie. De même, parallèlement à cela, nous pouvons souligner une clairance majorée de ces protéines de coagulation expliquant également les faibles taux en facteurs de coagulation à la naissance (21).

Nous allons donc nous intéresser aux variations physiologiques des différents facteurs intervenant dans la coagulation, aussi bien durant la période fœtale que néonatale, afin de mieux comprendre les déséquilibres hémostatiques pouvant survenir, et qui expliqueraient, en partie, la survenue de pathologie comme la maladie hémorragique du nouveau-né.

- Les facteurs vitamine K-dépendants

Les facteurs dits vitamine K-dépendants sont au nombre de quatre. Il s'agit des facteurs II (prothrombine), VII (proconvertine), IX (antihémophilique B) et X (Stuart). Il nous faut aussi souligner que la vitamine K intervient également dans le contrôle et la synthèse des protéines C et S (protéines inhibitrices des facteurs V (accéléline) et VIII (antihémophilique A). (23)

Ces facteurs jouent un rôle primordial dans le processus de coagulation plasmatique et sont particulièrement impliqués dans la maladie hémorragique du nouveau-né.

Durant la période fœtale, et plus précisément entre la 20^{ème} et la 30^{ème} semaine d'aménorrhée, le fœtus présente des taux de facteurs vitamine K-dépendants (II, VII, IX et X) stables et compris entre 10 % pour le facteur IX et 30 % pour le facteur VII. Ces taux atteindront des valeurs comprises entre 30 et 50 % lors des dix dernières semaines de vie intra-utérine. Vient enfin une augmentation progressive de ces taux mais qui n'atteindront des valeurs similaires à celles de l'adulte qu'au bout de 6 mois de vie. Au vu de ces chiffres, il est donc aisé de comprendre que le déficit en facteurs vitamine K-dépendants sera d'autant plus important que la prématurité de l'enfant sera grande. La prématurité est, pour cette raison, un facteur de risque supplémentaire de maladie hémorragique du nouveau-né dans les premiers jours de vie (20)(21).

Le déficit pour ces facteurs de coagulation pourrait s'expliquer par l'immaturité hépatique à cet âge de la vie et par une carence en vitamine K. En effet, les déficits endogènes et exogènes en vitamine K ne permettent pas à cette dernière d'être présente en quantité suffisante pour assurer sa fonction de cofacteur enzymatique (la carboxylase hépatique étant l'enzyme ici mise en jeu) dans la réaction de gamma-carboxylation des facteurs II, VII, IX, X et des protéines C et S. Ainsi, un déséquilibre dans l'hémostase néonatale peut apparaître puisqu'en l'absence de résidus alpha-carboxyglutamiques (GLA), l'accrochage des protéines aux phospholipides anioniques est impossible et un défaut de coagulation peut alors survenir (20)(21).

<u>Facteur (U/mL)</u>	<u>Jour 1</u>	<u>Jour 5</u>	<u>Jour 30</u>	<u>Jour 90</u>
<u>II</u>	0,48 +/- 0,11	0,63 +/- 0,15	0,68 +/- 0,17	0,75 +/- 0,15
<u>VII</u>	0,66 +/- 0,19	0,89 +/- 0,27	0,90 +/- 0,24	0,91 +/- 0,26
<u>IX</u>	0,53 +/- 0,19	0,53 +/- 0,19	0,51 +/- 0,15	0,67 +/- 0,23
<u>X</u>	0,40 +/- 0,14	0,49 +/- 0,15	0,59 +/- 0,14	0,71 +/- 0,18

Tableau 1 : Variation des concentrations plasmatiques des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants au cours des 3 premiers mois de vie du nouveau-né (28)

- Les facteurs du système contact

Il existe également quatre facteurs de coagulation qui constituent le système contact : il s'agit des facteurs XI, XII, de la prékalligréine et du kininogène de haut poids moléculaire. Ces derniers sont physiologiquement impliqués dans la voie endogène d'activation du complexe prothrombinase, complexe moléculaire enzymatique visant à former la thrombine. Comme pour les facteurs vitamine K-dépendants, leurs taux plasmatiques sont relativement bas (15 % à la 19^{ème} semaine d'aménorrhée, 20-25 % à la 38^{ème} semaine d'aménorrhée, environ 35 % pour la prékalligréine, le kininogène de haut poids moléculaire et le facteur XI à la naissance et 70 % pour le facteur XII). Ces taux sont encore plus faibles chez le prématuré, de l'ordre de 20 à 40 %. On estime que leur normalisation se fera vers l'âge de 6 à 12 mois (20)(21)(23).

- Les facteurs V et VIII

Ces facteurs, jouant plus précisément le rôle de cofacteurs enzymatiques des serines-protéases Xa et IXa, présentent des taux plasmatiques relativement faibles à 30 semaines d'aménorrhée (30 %) mais atteignent des valeurs proches de celles de l'adulte au moment de la naissance. Chez le prématuré, ce taux serait plus faible, de l'ordre de 60 %. Il est cependant possible d'avoir un taux en facteur VIII à la naissance qui soit supérieur aux valeurs retenues pour l'adulte, une normalisation survient ensuite à partir du 15^{ème} jour de vie. (20)(21)(23)

- Fibrinogène et facteur XIII

Il s'agit là de deux facteurs très importants de la coagulation, le fibrinogène (ou facteur I) étant la protéine contenue dans le plasma sanguin qui, une fois converti en fibrine sous l'action de la thrombine, permet la coagulation, et le facteur XIII, lui étant l'enzyme de coagulation sanguine qui permet la mise en place du processus de ramification de la fibrine. On estime que la concentration plasmatique en fibrinogène augmente régulièrement au cours de la vie fœtale, les taux à la naissance étant sensiblement identiques aux valeurs basses de l'adulte. Cependant, certaines techniques de dosages ou de mesures d'activités, notamment selon la méthode de Clauss, permettent d'affirmer que ces taux sont dus à la

présence d'un fibrinogène « fœtal ». En effet, les taux de fibrinogène fonctionnel mesurés sont constamment inférieurs aux taux antigéniques. Il s'agit d'un variant du fibrinogène désigné sous l'appellation Fib420 et dont les conséquences fonctionnelles ne sont toujours pas identifiées. Enfin, concernant le facteur XIII, les taux sont stables et de l'ordre de 30 % entre la 19^{ème} et la 28^{ème} semaine d'aménorrhée, l'augmentation se déroulant au cours des dix dernières semaines de la gestation afin d'aboutir à des taux à la naissance très proches de ceux de l'adulte. (20)(21)(23)

- *Inhibiteur de la coagulation*

Rappelons tout d'abord, que l'équilibre entre les activateurs et inhibiteurs de la coagulation existe également chez le fœtus et le nouveau-né même si des particularités physiologiques peuvent fragiliser cet équilibre. Tout comme chez l'adulte, nous retrouvons l'antithrombine III, le cofacteur II de l'héparine ou encore l'alpha-2 macroglobuline comme inhibiteur de la thrombine. De même, est impliqué, dans cette inhibition du processus de coagulation, le système protéine C / protéine S ayant pour fonction de protéolyser les facteurs Va et VIIIa, dont nous avons vu le rôle pro-coagulant précédemment. Concernant l'antithrombine III et le cofacteur II de l'héparine, leurs taux croissants, au cours de la période fœtale, permettent d'obtenir, à la naissance, une valeur de 50 % chez le nouveau-né, né à terme et de 30 % chez le prématuré. Les taux adultes ne sont atteints qu'à l'âge de 3 mois. Paradoxalement, le taux de l'alpha-2 macroglobuline est particulièrement élevé au cours des 6 premiers mois de la vie et avec même des proportions à la naissance supérieures aux valeurs de l'adulte (2 fois supérieures). Cette concentration élevée serait visible jusqu'à l'âge de 16 ans et permettrait un niveau global d'inhibition équivalent à celui de l'adulte. En ce qui concerne les systèmes inhibant la génération de la thrombine, notamment le système protéine C / protéine S, nous pouvons souligner qu'ils sont très faiblement représentés durant les périodes fœtales et néo-natales. En effet, leur synthèse hépatique nécessite la présence de vitamine K, d'où leurs faibles taux : 10 à 16 % pour la protéine C et 16 à 20 % pour la protéine S. Leurs concentrations plasmatiques augmentent progressivement durant la vie fœtale, cependant les taux retrouvés à la naissance sont encore relativement faibles et évoluent très peu durant les 6 premiers mois de la vie : 30 à 40 %. Leurs concentrations plasmatiques restent même fortement inférieures aux valeurs de l'adulte jusqu'à l'âge de 16 ans pour la protéine C. Retenons également que seule la forme libre de la protéine S est active même si les taux de protéine S totale atteignent des taux équivalents à ceux d'un adulte à l'âge de 3 mois. (20)(21)(23)

Malgré toutes ces particularités hémostatiques, la communauté scientifique est d'accord pour dire qu'il existe un équilibre hémostatique fœtal et néonatal satisfaisant en ce qui concerne la coagulation plasmatique. En effet, même si physiologiquement des déficits en facteurs de coagulation existent, les travaux actuels n'associent pas ces insuffisances à un risque hémorragique, sauf pour le déficit en facteur XI qui constitue un facteur de risque non négligeable. Il en est de même pour les systèmes inhibiteurs de la coagulation. L'équilibre existe, cependant, il est extrêmement fragile, notamment en ce qui concerne les facteurs pro-coagulants ou inhibiteurs de la coagulation dont la synthèse hépatique dépend de la vitamine K. L'hypovitaminose K n'est pas rare chez les nouveau-nés, nés à terme et est encore plus présente en cas de prématurité. (10)(20)(21)

<u>Composante</u>	<u>Comparaison nouveau-né / adulte</u>
<u>Hémostase primaire</u>	↑ ou ↔ Numération plaquettaire ↑ F. Willebrand
<u>Facteurs de la coagulation</u>	↓ FII, FVII, FIX, FX ↓ FXI, FXII, PK, KHPM ↔ ou ↓ FV, FXIII ↔ Fibrinogène ↑ FVIII
<u>Inhibiteurs de la coagulation</u>	↓ Antithrombine, protéines C et S ↑ Alpha-2-macroglobuline
<u>Fibrinolyse</u>	↓ Plasminogène ↑ tPA ↑ PAI

Tableau 2 : Principales particularités de l'hémostase néonatale versus adulte (20)

I.4. Les principales causes de la maladie hémorragique du nouveau-né

I.4.1. L'hypovitaminose K

La « carence » en vitamine K est un phénomène peu fréquent chez l'adulte mais qui n'est pas rare de retrouver chez le nouveau-né, en particulier, dans ses 3 premiers mois de vie. Cette hypovitaminose K également désignée sous l'appellation : « Vitamin K deficiency » aurait, non seulement, une origine endogène mais aussi exogène.

Il est possible d'attribuer différentes origines à ce phénomène, qui une fois combinées peuvent majorer considérablement la carence. Cette dernière peut alors modifier l'équilibre hémostatique fœtal fragile. Cette hypovitaminose K constitue donc un facteur de risque non négligeable dans la survenue de la maladie hémorragique du nouveau-né. La valeur limite de cet état déficitaire, retenue comme étant susceptible d'être à l'origine d'une décompensation irréversible de l'hypovitaminose K, est de 0,1 ng/mL(24).

Les causes de cette hypovitaminose K peuvent être les suivantes :

- Faible transfert fœto-placentaire

La « carence » en vitamine K s'explique notamment par le fait que la seule source possible pour le fœtus concernant cette vitamine est un transfert de la mère à l'enfant au cours de la grossesse. Cependant, les caractéristiques moléculaires de la vitamine K (notamment en termes de lipophilie) font que ce passage fœto-placentaire reste relativement faible. En découle donc, chez le nouveau-né, des taux sériques et des réserves en vitamine

K1 (phylloquinone) relativement faibles à la naissance. On estime même que ces dernières sont indétectables en post-partum (21)(25).

Une étude anglaise, s'intéressant aux taux plasmatiques de vitamine K et aux transferts fœtaux-placentaires, démontre cela. Les scientifiques ont alors cherché à mesurer directement les concentrations plasmatiques de vitamine K chez la femme enceinte, chez le fœtus et à les comparer aux valeurs adultes. Ils se sont alors basés sur des échantillons de sang veineux de 30 sujets adultes sains et de 15 femmes ayant accouché à terme de leurs enfants. Six d'entre elles ont reçu une dose de 1 mg de vitamine K1 en intraveineux dans les minutes ayant précédé leur accouchement. Les résultats obtenus sont les suivants : la concentration plasmatique moyenne chez les adultes sains était de 0,26 ng/mL. 8 des 9 femmes ayant accouché (sans supplémentation en vitamine K) avaient un taux plasmatique proche des 0,20 ng/mL, alors que celles ayant reçu la supplémentation dans les minutes précédant leur accouchement avaient, quant à elles, des taux beaucoup plus élevés et compris entre 45 et 90 ng/mL. Sans cette supplémentation, la vitamine K était indétectable dans le cordon ombilical. Au contraire, les taux devenaient détectables chez quatre des six enfants dont la mère avait reçu la supplémentation. (26)

Les scientifiques ont alors été très surpris d'obtenir des taux plasmatiques en vitamine K chez les nouveau-nés aussi faibles (inférieurs à 10 % des taux plasmatiques maternels) et idem pour l'ensemble des vitamines liposolubles et tout particulièrement, les vitamines D et E. Ils se sont donc intéressés aux raisons pouvant justifier ce phénomène et ont abouti aux conclusions suivantes, qui sont désormais des consensus validés par l'ensemble de la communauté scientifique. Premièrement, la vitamine K1 ne peut traverser complètement la barrière fœto-placentaire notamment pour des raisons de faible liposolubilité et de diamètre moléculaire. De même, les faibles quantités réussissant à traverser cette barrière seraient, rapidement éliminées suite à l'utilisation de la vitamine K pour assurer en partie la croissance du fœtus. D'autre part, nous savons que la vitamine K est, non seulement, prise en charge et transportée au niveau sanguin par des chylomicrons, mais aussi par des lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et des lipoprotéines de densité sensiblement supérieure comme les LDL. Néanmoins, il semble peu probable que ces dernières soient capables de franchir la barrière fœto-placentaire en raison de leurs caractéristiques moléculaires et ce malgré la présence d'une enzyme, la lipoprotéine lipase, qui a pour fonction de faciliter ce transfert de la mère à l'enfant. Enfin, les faibles concentrations lipidiques et principalement, en ce qui concerne les lipoprotéines dans le cordon ombilical, pourraient également expliquer les faibles concentrations plasmatiques néonatales en vitamine K. (26)

Parallèlement à cela, il est important de souligner que les conséquences de l'immaturité hépatique du nouveau-né, surtout en ce qui concerne la synthèse des facteurs de coagulation, sont aggravées si aucun apport exogène en vitamine K n'est mis en place. Ainsi, la réaction de gamma-carboxylation nécessaire à l'activation des différents facteurs de coagulation vitamine K-dépendants n'est que partiellement assurée. En effet, en cas de déficit en vitamine K, la production hépatocytaire des facteurs de coagulation se trouve modifiée, et le foie sécrète alors des facteurs de coagulation n'ayant pas la capacité de se fixer aux phospholipides : le phénomène de coagulation est par conséquent inefficace. Ces facteurs sont désignés sous l'appellation : PIVKA (Protein Induced by Vitamin K Absence) et leurs taux sériques s'en retrouvent donc augmentés.

- Un microbiote intestinal non suffisamment diversifié

Il existe une seconde forme de vitamine K, la vitamine K2 ou ménaquinone. A la différence de la vitamine K1, celle-ci présente une origine endogène et est issue de notre microbiote intestinal. Cependant, cette source de vitamine K ne peut être capable de contrebalancer les faibles taux décrits précédemment. En effet, cette vitamine K, issue de notre microbiote intestinal, ne peut être produite par un nouveau-né avant la fin de sa première semaine de vie, et par la suite, ses capacités de production restent extrêmement limitées. Son microbiote intestinal où prédomine essentiellement des bactéries de type bifidobactéries ne connaît pas la diversité microbiologique nécessaire afin de synthétiser cette forme vitaminique. Soulignons également que cette variété bactérienne n'est pas capable de mettre en place l'ensemble des réactions de fermentation aboutissant à la production de cette forme de vitamine K (11)(20).

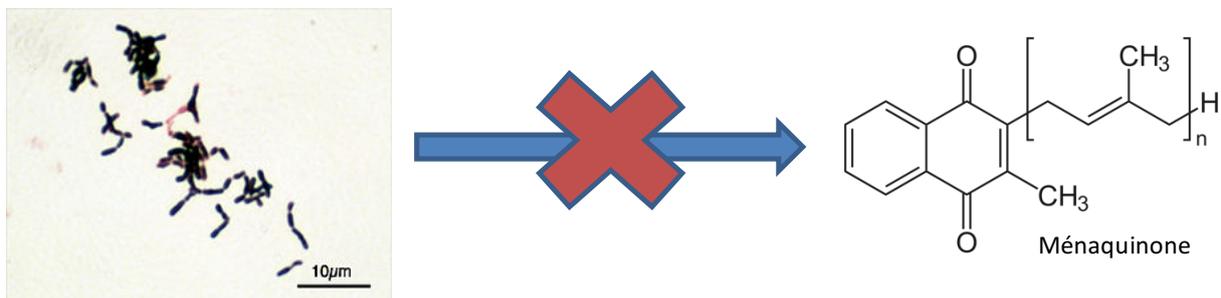


Figure 4 : Bifidobacterium adolescentis (x1000) en coloration de Gram au microscope optique (27)

- Faible transfert mère-enfant lors de l'allaitement

Les besoins en termes de vitamine K, chez le nouveau-né, seraient de l'ordre de 5 à 25 µg/j. La quasi-totalité des formes classiques de la maladie hémorragique du nouveau-né serait due à une absence de prophylaxie en vitamine K couplée à un allaitement exclusif au sein. En effet, le lait maternel contient des quantités extrêmement faibles de vitamine K. Les taux retenus seraient de moins de 5 µg/L pour le lait maternel (plus précisément entre 1 et 4 µg/L pour la vitamine K1 et des concentrations encore plus faibles pour la forme K2), alors que dans le lait de vache, les concentrations seraient de l'ordre de 50 à 60 µg/L. (13)(28) Les formes maternisées ou formulées de lait, sont également particulièrement riches en vitamine K ; aussi les bébés recevant ce type d'alimentation ne développent pas de forme classique de maladie hémorragique du nouveau-né. (28)(31) Ces précisions sont importantes puisqu'il faut rappeler qu'en dehors de toute prophylaxie médicamenteuse, seul l'apport alimentaire sous forme de lait constitue une source exogène possible chez le nouveau-né.

L'allaitement au sein sans autre apport exogène en vitamine K constitue donc un facteur de risque de survenue de maladie hémorragique du nouveau-né (24)(29).

Par comparaison à l'allaitement au sein, les scientifiques estiment qu'environ 500 mL de lait maternisé par jour permettraient un apport de 15 µg de vitamine K et seraient suffisants pour prévenir le risque hémorragique. De même, si ce type d'apport est mis en place sur la durée, les nouveau-nés arriveraient à maintenir des taux plasmatiques en vitamine K normaux, tout au long de leurs 6 premières semaines de vie, contrairement aux enfants allaités qui possèdent toujours des taux plasmatiques extrêmement faibles. De plus,

la diversité microbiologique acquise par un enfant nourri au lait de vache ou au lait maternisé, serait différente de celle d'un enfant nourri au sein et cela constituerait un facteur protecteur par rapport au risque hémorragique. Sont notamment retrouvées au niveau intestinal chez ces enfants nourris au lait de vache, des bactéries de type *Bacteroides fragilis*, bactéries capables de produire de la vitamine K₂, contrairement aux enfants allaités exclusivement au sein où ne sont identifiées que des bactéries de type *Lactobacillus* qui sont, quant à elles, incapables de mettre en place les réactions de fermentations aboutissant à la synthèse de la vitamine K₂. (28)(30)(32)(33)

L'allaitement exclusif au sein est également parfois lié à l'apparition de formes plus tardives de la maladie hémorragique du nouveau-né.

On retiendra donc que la teneur en vitamine K dans les laits maternisés ou de vache est supérieure à celle retrouvée dans le lait maternel. De même, les capacités de production endogène et de stockage de vitamine K₂, grâce aux laits maternisés permettent de réduire le risque de maladie hémorragique du nouveau-né de manière importante et notamment, en ce qui concerne la forme tardive de la maladie. En effet, dans cette dernière, le nombre de cas devient extrêmement rare si cette stratégie d'alimentation est mise en place dès la naissance et est maintenue dans les premières semaines de vie. On estime que les taux plasmatiques en vitamine K sont presque 100 fois supérieurs chez les enfants ayant reçu des laits formulés par rapport à ceux mesurés chez des enfants allaités exclusivement au sein (28). Au-delà de la prophylaxie médicamenteuse par apport de vitamine K au nouveau-né, il semblerait que la mise en place de régimes diététiques particuliers ou une supplémentation orale en vitamine K éventuellement proposés à la maman allaitante seraient bénéfiques pour augmenter les taux plasmatiques en vitamine K chez le nouveau-né allaité exclusivement au sein. Nous développerons ces notions lorsque nous nous intéresserons aux différentes méthodes et stratégies mises en place pour prévenir ce type de syndrome hémorragique.

I.4.2. Iatrogénie médicamenteuse et exposition fœtale

La iatrogénie médicamenteuse, à savoir la prise de certaines classes de médicaments par la mère au cours de la grossesse, est clairement identifiée comme une cause possible de maladie hémorragique du nouveau-né. En découle donc une exposition fœtale qui peut augmenter le risque de survenue du syndrome hémorragique : les conséquences se traduisant alors lors de la naissance de l'enfant et plus précisément dans les toutes premières heures après l'accouchement (bien souvent dans les 48 premières heures). En effet, les défauts de coagulation pouvant résulter de cette exposition médicamenteuse se révèlent de manière extrêmement rapide et, celle-ci constitue même la principale cause de maladie hémorragique du nouveau-né dans sa forme précoce. Nous allons développer ci-dessous, les principales classes de médicaments impliquées dans ce phénomène. Il s'agit en effet de certains antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne et barbituriques), antituberculeux (isoniazide, rifampicine), antibiotiques (céphalosporines) et anticoagulants (warfarine) et nous chercherons également à expliquer les mécanismes qui entrent en jeu.

Ces médicaments ont une propriété commune puisqu'ils ont tous une action qui affecte le métabolisme de la vitamine K, on parle d'inhibiteurs de la vitamine K. Ils majorent ainsi, de manière importante, le risque de survenue du syndrome hémorragique du nouveau-né. En effet, l'incidence de cette forme précoce de la maladie hémorragique atteindrait 6 à

12 % chez les femmes exposant leur enfant à ces médicaments au cours de la grossesse et sans supplémentation prophylactique en vitamine K. Ces hémorragies surviennent quasi-systématiquement dans les 24 premières heures après la naissance et revêtent des expressions cliniques particulièrement graves et aux conséquences bien souvent irréversibles. (13)(30)(34)(35)

- Les anticonvulsivants ou antiépileptiques

La première classe médicamenteuse identifiée et retenue comme étant la principale cause iatrogénique de survenue de maladie hémorragique du nouveau-né est celle des anticonvulsivants ou antiépileptiques. Bien que ces molécules soient déjà connues pour leurs effets néfastes sur le développement fœtal, en particulier pour les risques de malformations et de troubles neuro-développementaux du nouveau-né, une sous-catégorie d'anticonvulsivants entraîne un risque hémorragique important.

Les principales substances médicamenteuses ici impliquées sont les suivantes : carbamazépine, phénytoïne, ainsi que les nombreuses molécules constituant la classe des barbituriques et leurs dérivés (méthylphénobarbital, phénobarbital, primidone, barbéxaclone, matharbital). (13)(30)

Ce risque de maladie hémorragique a notamment été démontré, dans plusieurs études mises en place à partir des années 1970, il me semblait intéressant de citer brièvement trois d'entre elles.

Une première étude de 1976 portait sur 21 cas d'hémorragies post-accouchements, chez des femmes épileptiques et traitées avec les substances médicamenteuses citées ci-dessus. Sur les 21 cas, 14 sont apparus dans les 48 premières heures et les autres dans les 5 premiers jours de vie du nouveau-né. Les hémorragies recensées étaient particulièrement graves conduisant à 7 décès et elles s'exprimaient principalement sous forme d'hémorragie cérébrale (5 cas) (28). Cette première publication alertait sur le facteur de risque potentiel des anticonvulsivants dans la survenue de la maladie hémorragique du nouveau-né, singulièrement dans sa forme précoce et dans ses formes les plus graves.

La seconde étude, menée entre les années 1972 et 1980, s'est intéressée à 111 naissances de mères épileptiques, et également traitées avec du phénobarbital, de la phénytoïne voire les deux. Dans 8 cas, des hémorragies sévères se sont développées conduisant à 3 décès : hémorragies digestives (2 cas), hémorragies hépatiques (5 cas) et hémorragies cérébrales (1 cas, avec des séquelles irréversibles). Dans les 12 premières heures après la naissance, une mesure du taux de prothrombine (TP) chez 75 bébés a été mise en place. Tous les nouveau-nés présentaient de faibles taux et pour 20 d'entre eux, la valeur était même inférieure à 20 % (TP normal : environ 42 %). Sans surprise, les 8 nouveau-nés ayant développé des hémorragies sévères faisaient partie de ce dernier groupe. Par ailleurs, l'étude englobait aussi 14 femmes enceintes et épileptiques, ayant reçu une dose orale de 20 mg de vitamine K par jour pendant 2 semaines avant la date d'accouchement. Pour ces femmes, aucun bébé n'a développé d'hémorragie bien que les taux de prothrombine de ces nouveau-nés étaient plutôt élevés (90 % (40 à 100 %) = limite haute). Cette étude montre donc, à nouveau, le lien entre maladie hémorragique du nouveau-né et le facteur de risque que constitue la prise de certains médicaments anticonvulsivants. Mais, elle va même plus loin en identifiant les principales manifestations

cliniques de cette forme précoce de la maladie hémorragique, et pose la question de l'intérêt de supplémentation vitaminique pré-accouchement des femmes enceintes épileptiques. (34)

Enfin, la dernière étude à présenter date de 1970 et a été réalisée au Royal Women's hospital de Melbourne ; elle visait à mesurer le taux de prothrombine, le taux des facteurs de coagulation suivants : II, V, VII, VIII, IX, et X mais aussi celui du fibrinogène chez 16 nouveau-nés dont les mères étaient épileptiques et qui avaient reçu un traitement anticonvulsivant à base de barbituriques, de phénytoïne ou de molécules ayant comme métabolites actifs ces derniers. Un total de 8 cas de défaut de coagulation a été retenu dont 7 considérés comme sévères et 2 cas se sont traduits par des hémorragies graves. Cela s'est notamment manifesté par une diminution des facteurs de coagulation II, VII, IX, et X (facteurs vitamine K-dépendants) alors que les taux plasmatiques des autres facteurs (V et VIII) et du fibrinogène étaient normaux. L'étude précise que les deux hémorragies sont survenues dans les 24 premières heures après l'accouchement. De plus, elle met l'accent sur le fait que les cas où les défauts de coagulation étaient recensés, concernaient les bébés de femmes traitées par barbituriques, phénytoïne, et/ou primidone (molécule ayant comme métabolite le phénobarbital). Pour terminer, soulignons que l'étude pose également la question d'une supplémentation orale en vitamine K pour les mères épileptiques et va même plus loin, en proposant un apport intraveineux de vitamine K lors de l'accouchement. (35)

Le mécanisme à l'origine de la forme précoce de la maladie hémorragique du nouveau-né est désormais connu. En effet, ces molécules antiépileptiques sont reconnues pour leur propriété d'induction enzymatique et seraient capables de traverser la barrière foeto-placentaire. Cette induction serait responsable d'une augmentation du métabolisme hépatique de la vitamine K par augmentation de la production d'enzymes au niveau du foie du fœtus. Ces enzymes hépatiques en augmentant ainsi le taux de dégradation oxydative de la vitamine pourraient être dans certaines situations à l'origine d'un état de carence en vitamine K. (30)(36)

Malgré la connaissance de ce phénomène, du risque hémorragique pouvant en résulter, et des méthodes prophylactiques existantes à ce jour, il est difficile de clairement définir un consensus stratégique visant à prendre en charge une mère qui serait à risque d'exposer son enfant à ces substances médicamenteuses au cours de sa grossesse. Des études récentes défont le lien qui associait les anticonvulsivants vus ci-dessus et le risque de maladie hémorragique du nouveau-né. Cela divise la communauté scientifique et freine la mise en place de consensus. Malgré tout, il paraît évident de retenir que ce risque existe et qu'une éventuelle prophylaxie peut être mise en place selon la situation rencontrée et selon les possibilités ou non de « switch thérapeutique » vis-à-vis du profil épileptique de la patiente. (30)(36)

- Les antituberculeux

Comme dans le cas des anticonvulsivants, certaines molécules de la classe des antituberculeux peuvent être impliquées dans le développement d'hémorragies précoces chez le nouveau-né. Il s'agit de la rifampicine et de l'isoniazide. (13)(28)(30)

Comme vu avec les antiépileptiques, ces antituberculeux peuvent être responsables, non seulement d'une prolongation « sévère » et réversible du temps de prothrombine mais aussi d'une baisse des principaux facteurs de coagulation vitamine K-dépendants (II, VII, IX et X). L'hypoprothrombinémie qui en résulte serait due à un déficit en vitamine K, et ne serait

pas causée par la toxicité hépatique propre à la rifampicine. Soulignons enfin que cette hypovitaminose K existe physiologiquement chez le nouveau-né et chez le fœtus ; ces derniers sont donc des cas particulièrement à risque de développer ce phénomène en cas d'exposition lors de la grossesse.

L'ensemble des travaux visant à définir l'origine de cette carence vitaminique démontre une origine multifactorielle. En effet, celle-ci est la résultante de trois phénomènes qui peuvent aussi bien se traduire chez l'adulte, chez le fœtus, et chez le nouveau-né dans ses premières heures de vie. Ces antituberculeux sont notamment à l'origine d'une destruction du microbiote intestinal. En détruisant celui-ci, il prive l'individu d'une source potentielle en vitamine K. Nous l'avons vu précédemment, les transferts en vitamine K entre la mère et le fœtus ou entre la mère et le nouveau-né étant déjà extrêmement faibles, si la mère est privée d'une source potentielle en vitamine K alors le déficit sera d'autant plus grand pour son enfant. La seconde raison concerne la capacité de la rifampicine à inhiber la vitamine K époxyde-réductase, enzyme indispensable au bon fonctionnement du cycle vitamine K. En effet, sans l'action de cette enzyme, la vitamine K sous forme réduite ne peut être régénérée, bloquant ainsi l'étape suivante de carboxylation des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants. Enfin, comme nous l'avons déjà décrit pour les barbituriques et la phénytoïne, un phénomène d'induction enzymatique entre à nouveau en jeu avec une augmentation de la production d'enzymes hépatiques microsomaux impliquées dans le processus de dégradation oxydatif de la vitamine K. (37)(38)

Nous terminerons en soulignant que la plupart des études retiennent que la rifampicine ou l'isoniazide sont des molécules pouvant être responsables de maladie hémorragique du nouveau-né. Par exemple, l'une des premières études, datant des années 1970, mettait en évidence que sur 6 naissances où les mères étaient traitées au cours de leur grossesse par ces molécules, 3 enfants ont été victimes de maladie hémorragique dans sa forme précoce. Les hémorragies recensées ont été particulièrement sévères et se sont soldées par le décès d'un des enfants et d'une des mères. (39)

- Les anticoagulants

La classe médicamenteuse des anticoagulants peut potentiellement majorer le risque de maladie hémorragique du nouveau-né. Depuis déjà un certain nombre d'années, de nombreux médicaments de la classe des anticoagulants sont considérés comme « néfastes » pour le bébé au cours de la grossesse. En fonction de la période d'exposition et de la durée de celle-ci, les répercussions pour le fœtus sont différentes mais elles sont toutes aux conséquences graves pour le futur bébé : retard de développement mental, développements anormaux des structures constituant de la face, doigts hypoplastiques, atrophie optique, mauvaise croissance cérébrale, etc. Ce serait une exposition fœtale à ces médicaments au cours du troisième trimestre de grossesse qui serait à l'origine de ce phénomène d'anticoagulation, majorant ainsi le risque d'hémorragie périnatale. (40)

Nous retiendrons en particulier une molécule : la warfarine (COUMADINE®). En effet, avec cette dernière, des cas de maladies hémorragiques du nouveau-né ont été rapportés. Il s'agit bien souvent de phénomènes hémorragiques précoces et sévères. Une exposition chronique serait également une cause possible de survenue de maladie hémorragique du nouveau-né dans sa forme tardive. (28)(30)

Le phénomène ici mis en jeu et qui expliquerait la survenue du risque hémorragique chez le nouveau-né ou le fœtus est en lien direct avec le mécanisme d'action propre de cette classe médicamenteuse. La warfarine base ses propriétés anticoagulantes sur la création d'une hypovitaminose K thérapeutique. En effet, en inhibant la vitamine K époxyde-réductase, la quantité de vitamine K régénérée se trouve réduite. Ainsi un faible taux de vitamine K est disponible et l'étape de carboxylation visant à l'activation des facteurs vitamine K-dépendants se trouve limitée. Les propriétés moléculaires de ces substances font que ces dernières arrivent à franchir facilement la barrière fœto-placentaire et peuvent également se retrouver dans le lait maternel. (37)(38)(41)

Soulignons que des stratégies thérapeutiques et des prises en charge alternatives aux anti-vitamines K existent, et sont systématiquement proposées aux femmes enceintes ou souhaitant allaiter leur enfant. Cependant, le relais par héparine sodique comme traitement anticoagulant ne doit pas être considéré comme une solution envisageable du fait d'un nombre important de pertes fœtales qui ont pu être recensées à la suite de ce « switch-thérapeutique ». (40)

Pour terminer, il est important que l'ensemble des professionnels de santé retienne cette notion d'exposition chronique à la warfarine. Il s'agit d'une situation relativement rare mais aux conséquences parfois irréversibles. Désormais, celle-ci est aussi considérée comme un facteur de risque et une cause réelle de maladie hémorragique du nouveau-né dans sa forme tardive.

I.4.3. Autres causes de la maladie hémorragique du nouveau-né

Au-delà des phénomènes d'hypovitaminose K ou iatrogéniques que nous venons de décrire, la maladie hémorragique du nouveau-né peut aussi être expliquée par d'autres mécanismes. Ces derniers sont souvent désignés dans la littérature sous l'appellation : causes secondaires de la maladie hémorragique du nouveau-né, et sont quasi systématiquement associés à la forme tardive de la maladie. En effet, ces différentes causes ou facteurs de risque surviennent généralement dans les premiers mois de vie de l'enfant et non dans ses premières heures ou ses premiers jours de vie. Nous allons ici tenter de les identifier et de les définir afin de mieux comprendre cette pathologie et l'intérêt de certaines stratégies prophylactiques.

On estime que ces causes secondaires sont multiples mais qu'elles peuvent tout de même être classifiées selon leur origine. Elles peuvent notamment être en lien avec le système digestif de l'enfant et plus précisément en relation avec un défaut d'absorption de la vitamine K et ce pour plusieurs raisons. De même, un lien de cause à effet peut être tissé entre le système hépatique de l'enfant et ce phénomène de déficience vitaminique. Dans ce cas de figure, nous verrons que diverses pathologies hépatiques, mais aussi biliaires, dont peut être atteint l'enfant, peuvent expliquer la survenue de ces hémorragies tardives. Nous constaterons aussi qu'une mutation génétique particulière se traduisant par une déficience héréditaire de deux facteurs de coagulation vitamine K-dépendants, est retenue comme cause de survenue de syndrome hémorragique. Enfin, malgré les progrès en termes d'avancées médicales, de méthodes d'analyses, de diagnostic ou même de suivi des nouveau-nés, parfois aucune cause pouvant expliquer la survenue de la maladie hémorragique du nouveau-né n'est retenue. Dans ce cas-là, on utilise le terme idiopathique pour définir son origine. (13)(28)(30)

- Causes secondaires de malabsorption digestive de la vitamine K

Nous allons ici aborder deux causes secondaires possibles pouvant induire un phénomène de malabsorption digestive de la vitamine K : les diarrhées / vomissements et l'administration d'antibiotiques chez le nouveau-né. Leurs conséquences sont une hypovitaminose K entraînant un défaut de synthèse des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants (II, VII, IX, et X) ainsi qu'une majoration du risque de survenue d'hémorragie chez le jeune enfant. (30)

Une étude mise en place en 1946 a mis en évidence que 7 enfants souffrant de diarrhées chroniques présentaient une hypoprothrombinémie réversible à l'administration de vitamine K. L'étude avait auparavant éliminé toute autre cause de maladie hémorragique du nouveau-né, notamment celle d'origine hépatique et s'était uniquement concentrée sur des enfants présentant des pathologies digestives comme une maladie cœliaque, des phénomènes de malabsorption intestinale, de colite ulcéreuse ou encore de diarrhées à répétition. Une diminution du taux de prothrombine plasmatique chez l'ensemble de ces patients ainsi qu'une diminution de la durée de coagulation ont été rapportées. 5 de ces 7 enfants présentaient des saignements dont certains cutanés : ils étaient désignés sous l'appellation de purpura cachectique. Face à ce phénomène, les auteurs ont alors émis trois hypothèses pouvant justifier cette déficience en vitamine K : la première était l'insuffisance d'apport, la seconde une diminution des capacités d'absorption au niveau digestif, et la troisième une diminution de la synthèse de vitamine K par dégradation de la flore digestive en lien avec une diarrhée ou la prise de certains antibiotiques. Les auteurs de l'époque avaient raison sur le point concernant la diarrhée, car de nombreux autres cas ont été rapportés par la suite. Une publication de 1950 aboutit aux mêmes conclusions (45). De même, l'étude mise en place en 1982 par le docteur Nagi, est particulièrement intéressante à citer à ce sujet. Dans celle-ci, sont identifiés 17 cas d'enfants souffrant de purpura nodulaire dont l'origine serait due à une déficience en vitamine K. Des hémorragies à expression cutanée étaient présentes. L'ensemble des enfants allaités présentait des diarrhées et/ou des vomissements et certains d'entre eux étaient notamment sous traitements antibiotiques. Il a été conclu que ces diarrhées contribuant à un phénomène de malabsorption en termes de vitamine K, étaient responsables des purpuras, tout comme la prise d'antibiotiques qui a contribué à la destruction de la flore digestive, privant ainsi l'enfant d'une source potentielle de vitamine K2. De nombreuses autres études similaires ont été mises en place depuis et aboutissent systématiquement aux mêmes conclusions. (30)(43)(44)(45)

La connaissance de ce nouveau facteur de risque de maladie hémorragique du nouveau-né a abouti notamment à l'instauration de nouvelles stratégies prophylactiques afin de diminuer au maximum son incidence. Ainsi, l'académie américaine de pédiatrie recommande, entre autres, l'administration en intramusculaire d'une dose de vitamine K pour les « enfants allaités qui développeraient une diarrhée ». (30)

- Causes secondaires en lien avec une déficience du système hépatique de l'enfant

Un certain nombre de pathologies hépatiques de l'enfant pourrait expliquer l'apparition de la maladie hémorragique du nouveau-né dans sa forme tardive. Ces maladies sont relativement nombreuses. Voici les principales : hépatites, déficit en α 1-antitrypsine,

atrésie des voies biliaires, cholestases ou encore ictère, etc. Il s'agit de maladies héréditaires ou non, voire pour certaines des maladies rares.

L'identification de ces causes est récente. Contrairement aux phénomènes de malabsorption décrits ci-dessus, la relation de cause à effet entre les troubles hépatiques de l'enfant et la survenue de la maladie hémorragique du nouveau-né a été plus difficile à déterminer. Cela est notamment illustré par le fait que de nombreux cas de jaunisse ou d'ictère, qui persistaient après deux semaines de vie chez les nouveau-nés, étaient attribués à l'allaitement maternel et non à une déficience de la fonction hépatique de ces jeunes enfants. Et ce n'était qu'après la survenue de syndromes hémorragiques et la confirmation de taux augmenté de bilirubine que les véritables diagnostics étaient posés et que les liens devenaient identifiables.(30)

Une étude de 1993, menée par Loughnan et McDougall, a recensé 131 cas de maladie hémorragique du nouveau-né dans sa forme tardive et estimait que dans 42 % des cas (55 patients), celle-ci était attribuable à une maladie hépatique. Ont été identifiés 22 cas de déficit en α 1-antitrypsine, 11 cas d'atrésie des voies biliaires, et 22 autres formes de troubles hépatiques. Dans 90 % des cas, la maladie hépatique était non-diagnostiquée chez l'enfant et l'hémorragie a été le premier symptôme qui a entraîné la recherche d'une telle pathologie. (28)(46)

Des études similaires ont été menées dans les années suivantes, et celle de Ekelund entre 1987 et 1989 est particulièrement intéressante. 17 cas d'hémorragies tardives sur 332 686 naissances ont été rapportés, 15 d'entre elles étaient attribuables à un dysfonctionnement hépatique dont 12 avec une cholestase clairement identifiée et 3 autres avec des marqueurs hépatiques anormaux. Pour 10 d'entre eux, le saignement a été le premier symptôme identifié et a permis le diagnostic de la pathologie hépatique qui était alors inconnue. (28)(47)

Le déficit en α 1-antitrypsine (DAAT) est une maladie génétique particulièrement rare qui se manifeste par des déficiences des fonctions pulmonaires ou hépatiques (cirrhose). Elle est identifiée comme facteur de risque de maladie hémorragique du nouveau-né. Une étude britannique de 1991 a mis en évidence que sur 27 cas de maladie hémorragique du nouveau-né, 7 cas étaient attribuables à des dysfonctions hépatiques dont 4 pouvant être expliqués par une déficience en α 1-antitrypsine. Les autres présentaient tous une hyperbilirubinémie et une augmentation des phosphatases alcalines expliquant un désordre biliaire, et donc encore une fois un lien étroit avec un dysfonctionnement hépatique. (28)(48)

L'atrésie des voies biliaires est un autre facteur de risque identifié comme majorant le risque de survenue de maladie hémorragique du nouveau-né dans sa forme tardive. Il s'agit d'une maladie hépatique assez rare puisqu'elle touche seulement 1 nouveau-né sur 20 000 et se traduit par un ictère obstructif (ou jaunisse), par des urines foncées et par une décoloration des selles. La bilirubine, marqueur dosé lors du diagnostic de cette maladie hépatique, se retrouve systématiquement augmentée, on parle alors d'hyperbilirubinémie. Le lien de cause à effet entre l'atrésie des voies biliaires et maladie hémorragique du nouveau-né est notamment illustré avec un cas recensé en 1983 par le docteur McNinch ; il mettait alors en évidence une hémorragie cérébrale par déficience en vitamine K et un dysfonctionnement hépatique d'un de ses trois patients souffrant de jaunisse, et dont le diagnostic d'atrésie des voies biliaires n'avait pas encore été posé. (49)(50)

- Mucoviscidose et maladie hémorragique du nouveau-né

La mucoviscidose désignée également sous le terme anglais « cystic fibrosis » peut être responsable de la survenue de la maladie hémorragique du nouveau-né. En effet, si la mucoviscidose n'est pas diagnostiquée à la naissance, alors un risque de malabsorption de vitamine K peut survenir et se traduire par des saignements spontanés. En France, depuis 2002, il existe un diagnostic systématique de cette maladie à la naissance. Néanmoins, dans certains pays, la généralisation de ce dépistage n'est pas toujours avérée. Le lien entre mucoviscidose et risque de déficit en vitamine K est clairement établi et accepté par l'ensemble de la communauté scientifique. On estime que 58 % de patients atteints de mucoviscidose présentent, au cours de leur vie, des anomalies de coagulation visibles sur leurs contrôles sanguins. Cette carence vitaminique, chez les patients atteints de mucoviscidose non diagnostiquée est, dans ce cas, due à un apport alimentaire insuffisant, une mauvaise digestion ou encore à des phénomènes de malabsorption en rapport avec leur pathologie. Chez ces jeunes enfants non-diagnostiqués à la naissance, l'apparition de troubles de la coagulation, se traduit entre autres par des hématomes ou des hématémèses, constituant les symptômes qui permettent le diagnostic de la mucoviscidose. En effet, l'apparition de saignements spontanés, dans la première année de vie d'un enfant pour lequel n'a jamais été recherchée la mucoviscidose, nécessite la mise en place de tests permettant le diagnostic de cette pathologie. Des cas de mucoviscidose ont ainsi pu être établis comme le montrent les publications de T Verhese et D Beverley (51) ou encore celles de Tortenson OL en 1970 (52). L'absence de recherche systématique de cette pathologie à la naissance dans certains pays, prive l'enfant de la mise en place d'une stratégie prophylactique efficace afin de prévenir l'hypovitaminose K induite par la mucoviscidose. Sans cette prophylaxie, des conséquences irréversibles voire même une mise en jeu du pronostic vital de l'enfant sont possibles. Ainsi, malheureusement, des diagnostics de mucoviscidose post-mortem ont été posés lors d'autopsies chez des patients où l'hémorragie cérébrale avait été particulièrement violente et/ou la prise en charge avait été mise en place de manière trop tardive. (30)(51)(52)

- Déficiences congénitales en facteurs vitamine K-dépendants

La déficience congénitale en facteurs vitamine K-dépendants constitue une autre cause possible de maladie hémorragique du nouveau-né. Elle a été mise en évidence, pour la première fois en 1966, par deux chercheurs : McMillan et H.R. Roberts (55). Elle correspond à un phénomène extrêmement rare dont la prévalence n'est pas connue aujourd'hui mais dont plusieurs cas de ce type ont pu être rapportés (une trentaine environ dans l'ensemble de la littérature scientifique à ce jour). En effet, il s'agit d'une cause génétique, et plus précisément de type autosomique récessive impliquant une mutation lors de codages de gènes. La mutation concerne en réalité deux gènes impliqués dans le cycle de la vitamine K : le gène codant pour la γ -glutamyl carboxylase (GGCX) (dans ce cas, on parle de VKCFD de type I) et le gène codant pour la sous-unité 1 du complexe vitamine K époxyde réductase (VKORC1) (on parle alors de VKCFD de type II). En effet, rappelons que le cycle vitamine K nécessite pour son bon déroulement, le fonctionnement optimal des deux enzymes citées ci-dessus. En cas de non-fonctionnement de ces complexes enzymatiques, il peut alors en résulter une sécrétion de protéines vitamine K-dépendantes sous forme faiblement carboxylée. Ces dernières ne peuvent donc pas jouer pleinement leur rôle dans le système de coagulation. Les saignements pouvant résulter de cette anomalie génétique ne sont pas anodins et peuvent avoir des conséquences graves pour l'enfant. Le diagnostic de

cette pathologie se fait uniquement après exclusion de tout autre phénomène pouvant expliquer une malabsorption de vitamine K (maladies hépatiques, maladies inflammatoires intestinales, diarrhées, prises d'antibiotiques, exposition chronique à la warfarine, mucoviscidose, allaitement exclusif au sein et/ou absence de prophylaxie vitaminique K, etc.) et de toute autre forme de troubles congénitaux de coagulation. La maladie semble pouvoir s'exprimer à tout âge et parfois même chez le nouveau-né. Elle se présente exactement sous les mêmes formes que nous avons pu le décrire précédemment et dans ses expressions les plus graves par des hémorragies cérébrales. Il en est de même concernant les résultats biologiques : sont retrouvés systématiquement de faibles taux en facteurs vitamine K-dépendants, une prolongation du temps de prothrombine et une augmentation du taux de PIVKA-II, signant la présence de protéines de coagulation sous forme non carboxylée. Cependant, le pronostic de cette pathologie semble relativement rassurant puisqu'il est notamment possible de repérer ce trouble avant la naissance de l'enfant. Dans ce cas de figure, dès la mise en place de son diagnostic, des méthodes prophylactiques par apport de vitamine K sont adoptées et semblent relativement efficaces. (13)(53)(54)(55)

- Notion de causes idiopathiques

Les causes de maladie hémorragique du nouveau-né sont multiples. Mais aujourd'hui encore, l'ensemble de ces causes n'est toujours pas identifié. De nombreux cas de maladie hémorragique du nouveau-né ne trouvent pas d'origine à proprement parler, et il est parfois difficile d'expliquer la survenue de ce phénomène. Cela concerne non seulement les formes tardives de la maladie mais aussi les formes précoces et classiques. On estime enfin que ces cas de figures correspondent aux manifestations les plus graves de ces syndromes hémorragiques par déficience en vitamine K. La maladie hémorragique du nouveau-né intéresse toujours la communauté scientifique ; les travaux, les recherches et les publications qui en découlent permettent, petit à petit, d'identifier de nouvelles causes et permettent surtout de proposer des prises en charge et des méthodes préventives toujours plus efficaces pour diminuer sa survenue.

I.5. Les différentes formes de la maladie hémorragique du nouveau-né

Au travers des différentes notions abordées précédemment, nous avons déjà brièvement cité les diverses formes de maladie hémorragique du nouveau-né par carence en vitamine K. Cette maladie touchant le jeune enfant dans sa première année de vie peut être classifiée en trois formes. Cette classification est notamment basée sur le délai de survenue des symptômes. En fonction de ce délai, on peut distinguer la forme précoce de la maladie hémorragique du nouveau-né, puis la forme classique et enfin la forme tardive. Elles sont désignées sous les appellations anglaises : early, classic and late hemorrhagic disease of the newborn (HDN). Nous allons donc nous intéresser, un peu plus en détail, aux différentes formes d'expression de cette maladie hémorragique.

I.5.1. La forme précoce de la maladie hémorragique du nouveau-né (early HDN)

La première forme existante de maladie hémorragique du nouveau-né par carence en vitamine K est la forme dite précoce. Celle-ci est désignée sous cette appellation car c'est elle qui peut toucher le nouveau-né de manière la plus rapide. Les conséquences de son expression sont bien souvent sévères et les hémorragies qui en découlent peuvent mettre en jeu le pronostic vital de l'enfant. (13)(14)(30)(56)

Retenons qu'il s'agit de l'ensemble des phénomènes hémorragiques dont peut être victime l'enfant entre le moment de sa naissance et la fin de ses 24 premières heures de vie. (13)(14)(30)(56)

Cette forme est particulièrement rare de nos jours car les stratégies prophylactiques par apport de vitamine K dès la naissance permettent de prévenir la déficience vitaminique responsable de son apparition. Elle est essentiellement rencontrée chez des nouveau-nés qui ont été exposés à certaines médications au cours de la grossesse. Nous avons décrit précédemment ces causes iatrogéniques. Il s'agit en effet de substances aux capacités de passage trans-placentaire non négligeables et qui viennent interférer avec le métabolisme de la vitamine K (molécules anticonvulsivantes appartenant à la famille des barbituriques, phénytoïne, antituberculeux comme la rifampicine ou l'isoniazide, ou encore anticoagulants comme la warfarine). En l'absence de mise en place de stratégies prophylactiques avant la naissance et/ou au moment de l'accouchement, l'incidence de cette forme de maladie hémorragique du nouveau-né atteint des valeurs de l'ordre de 6 à 12 %. Au-delà de cette cause iatrogénique qui est de loin la principale, il est important de souligner qu'il existe encore de nombreux cas de figure pour lesquels il n'est pas possible d'identifier clairement une cause ou une origine expliquant le phénomène hémorragique. En effet dans cette forme précoce, les causes idiopathiques sont encore nombreuses. (13)(14)(30)(56)

Les hémorragies se développant dans cette forme sont particulièrement violentes et sévères. Elles surviennent de manière brutale et peuvent s'exprimer tout d'abord sous forme d'ecchymoses, d'hématomes plus étendus, de saignements du cuir chevelu ou encore de saignements ombilicaux. Viennent ensuite des saignements généralisés avec notamment des hémorragies cérébrales, thoraciques, abdominales, gastro-intestinales signant toute la sévérité de l'affection. Bien souvent le pronostic vital de l'enfant est engagé et les séquelles pouvant en résulter sont généralement irréversibles et aux conséquences graves. (13)(14)(30)(56)

I.5.2. La forme classique de la maladie hémorragique du nouveau-né (Classic HDN)

Celle-ci comprend l'ensemble des phénomènes hémorragiques pouvant survenir après les 24 premières heures de vie du nouveau-né et avant la fin de ses 7 premiers jours de vie (24 heures-7 jours). Il est difficile de faire la distinction entre la forme précoce de la maladie hémorragique et la forme classique car la période de survenue et la symptomatologie de cette dernière sont relativement similaires à celles de la forme précoce.

Anciennement, la notion de J-5 plutôt que de J-7 était retenue mais les publications plus récentes étendent le délai de survenue à 7 jours et parfois même à 14 jours. Nous retiendrons la notion de 7 jours qui est validée et reconnue par le Pédiatric/Perinatal

Subcommittee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). (13)(14)(30)(56)(57)

Cette forme dite classique touche essentiellement les nouveau-nés allaités exclusivement au sein. Les causes sont, ici, difficilement identifiables et la majorité des cas sont assignées à une origine idiopathique ou à cette notion d'allaitement exclusif au sein en lien avec une mauvaise absorption de la vitamine K. Les facteurs de risque retenus dans cette forme de pathologie hémorragique du nouveau-né sont les suivants : le faible passage fœto-placentaire de la vitamine K, la faible diversité du microbiote intestinal du nouveau-né, le faible apport en vitamine K par l'allaitement maternel, les faibles capacités de stockage hépatique, la courte durée de vie de la vitamine K et la diminution transitoire des taux de facteurs de coagulation vitamine K-dépendants à cette période de vie de l'enfant. Certaines publications établissent également un lien possible entre l'origine iatrogénique vue précédemment et la survenue de cette forme hémorragique. L'incidence de cette pathologie, en l'absence de mise en place de prophylaxie préventive, est de l'ordre de 0,25 à 1,7 % ; cela correspondrait encore à 1 naissance sur 200-400 nouveau-nés nés à terme. Précisons tout de même que, de nos jours et grâce aux stratégies prophylactiques appliquées, l'incidence de cette forme est diminuée et varie désormais entre 0 et 0,44 %. Une publication récente tend à démontrer que sa survenue plus fréquente chez les familles au faible statut socio-économique n'est pas forcément justifiée, contrairement à ce qui était bien souvent sous-entendu. (13)(14)(30)(56)

Le lien de cause à effet entre l'allaitement exclusif au sein et la survenue de la forme classique de la maladie hémorragique du nouveau-né est donc particulièrement étroit. Son incidence serait, dans ce cas de figure, et en l'absence de prophylaxie vitaminique mise en place, 15 à 20 fois supérieure à celle retrouvée pour des enfants recevant de la vitamine K à la naissance et nourris avec des laits maternisés. (30)(31)

Précisons que les principaux symptômes se développent généralement entre J2 et J3. Ces jours correspondent à la fenêtre physiologique où les taux de prothrombine diminuent de manière physiologique chez les nouveau-nés. Dans un premier temps, des saignements sous forme d'ecchymoses, d'épistaxis, ou de saignements post-circoncision sont retrouvés et la généralisation de ces derniers peut se traduire sous forme d'hémorragies digestives et gastro-intestinales. En effet, les hémorragies intracrâniennes sont ici relativement rares, et les conséquences pouvant en découler peuvent donc être parfois considérées comme moins graves que ce que l'on a pu décrire précédemment. Néanmoins, il s'agit toujours de pathologies hémorragiques et donc, aucune de ses formes d'expression ne doit être négligée. Rappelons que, ce qui conditionne essentiellement le pronostic de la pathologie est la rapidité de prise en charge et surtout la mise en place d'une prophylaxie à la naissance pour empêcher sa survenue. (13)(14)(30)(56)

I.5.3. La forme tardive de la maladie hémorragique du nouveau-né (late HDN)

La dernière forme d'expression de la maladie hémorragique du nouveau-né est la forme dite tardive. Elle concerne en effet des hémorragies survenant plus tard mais apparaissant toujours dans les 6 premiers mois de vie du jeune enfant. Il s'agit donc de la période s'étendant entre le 15^{ème} jour post-naissance et le 6^{ème} mois de l'enfant (J15-M6). Précisons également qu'il existe un pic d'incidence entre la 2^{ème} et la 8^{ème} semaines de vie, période au cours de laquelle de nombreux accidents hémorragiques surviennent. Il s'agit

d'une forme particulièrement grave et sévère de la maladie hémorragique du nouveau-né car elle présente un risque élevé d'hémorragies intracérébrales. (13)(14)(30)(56)

Cette forme tardive de maladie hémorragique du nouveau-né est rencontrée essentiellement chez des enfants allaités au sein, et n'ayant pas reçu les doses prophylactiques de vitamines K nécessaires pour prévenir sa survenue. Il s'agit donc d'une forme relativement rare dans les pays développés ou occidentaux. Les progrès et l'avancée des connaissances vis-à-vis de cette pathologie depuis les années 1980 permettent d'identifier de nouvelles causes pouvant être responsables de la survenue de ces hémorragies « retards ». En effet, de nouveaux phénomènes ou pathologies associées, pouvant interférer avec l'absorption, le stockage ou le métabolisme de la vitamine K, ont pu être déterminés et assignés comme étant responsables de la survenue de ces hémorragies. C'est le cas notamment de maladies inflammatoires digestives, de maladies hépatiques ou biliaires, de la mucoviscidose, de la prise de certains antibiotiques, ou encore de maladies génétiques rares. Elles constituent ce que l'on appelle les causes secondaires de la forme tardive de la maladie hémorragique du nouveau-né par carence en vitamine K (celles-ci ont été développées en détail dans la partie 1.4.3 de ce travail). Enfin nous retiendrons que l'incidence de cette forme dite tardive de la pathologie est de l'ordre de 4,4 à 7,2 cas pour 100 000 naissances en Europe et en Asie. (13)(14)(30)(56)

Il s'agit d'une forme particulièrement grave de la maladie hémorragique du nouveau-né. En effet, les saignements qui en découlent sont extrêmement sévères et le pronostic vital est clairement engagé dans la majorité de ces expressions. Les séquelles qui peuvent en résulter sont irréversibles et d'ordre neurologique. Les saignements rencontrés sont très souvent multifocaux, et peuvent parfois prendre des formes très particulières ; c'est le cas par exemple des expressions purpuriques (purpura nodulaire). La majorité des enfants touchés par cette forme hémorragique développent des saignements intracrâniens pouvant se traduire par des saignements intra-cérébraux, intra-cérébelleux, sous-arachnoïdiens, sous-duraux, etc. 50 % des enfants victimes de cette forme tardive de la maladie présentent des hémorragies intracrâniennes, et dans plus de 69 % des cas, des saignements multifocaux (digestif, cutané, etc.). En découlent donc des taux de morbidité et de mortalité particulièrement alarmants puisque ces derniers varient entre 20 et 50 %. Les séquelles irréversibles, touchant presque 42 % des enfants victimes de ces hémorragies, sont essentiellement d'ordre neurologique et se traduisent par des atrophies cérébrales, des hydrocéphalies, des encéphalopathies, des retards développementaux ou encore des épilepsies. (13)(14)(30)(56)(58)

<u>Forme de maladie hémorragique du nouveau-né</u>	<u>Délai de survenu</u>	<u>Principales causes</u>	<u>Présentation</u>
<u>Précoce</u>	< 24 heures	<ul style="list-style-type: none"> - Prise au cours de la grossesse de molécule inhibitrice de la synthèse de vitamine K : warfarine, isoniazide, phénobarbital, phénytoïne - Absence de prophylaxie vitamine K à la naissance 	<ul style="list-style-type: none"> - Saignement ombilical, intra-thoracique, intra-abdominal, gastro-intestinal, intracérébral, céphalohématome
<u>Classique</u>	2-14 jours	<ul style="list-style-type: none"> -Diminution physiologique des concentrations en vitamine K, réserves placentaires et sources alimentaires insuffisantes - Diminution physiologique et transitoire des facteurs vitamine K-dépendants - Microbiote intestinal non-suffisamment diversifié pour assurer une source potentielle de vitamine K - Faible passage placentaire de vitamine K - Courte demi-vie de la vitamine K et faibles réserves hépatiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Saignements gastro-intestinaux, nasaux, cutanées, lors de circoncision ; hémorragie intracrânienne rare
<u>Tardive</u>	1 semaine – 6 mois ; 2-8 semaine - 12 mois 1 semaine – rarement après 3 mois	<ul style="list-style-type: none"> - Principalement chez des nouveau-nés exclusivement allaités et n’ayant pas reçu de prophylaxie vitamine K - Défaut d’absorption de la vitamine K : mucoviscidose, désordres hépatiques, atrésie des voies biliaires, déficit en alpha-1-antitrypsine 	<ul style="list-style-type: none"> -Vomissements, léthargie, pâleur, diminution de l’appétit, saignements de nez, des muqueuses, du nombril ; formes sévères d’hémorragies intracrâniennes ou gastro-intestinales ; localisation intracrânienne des saignements dans 50 % des cas

Tableau 3 : Les différentes formes de maladie hémorragique du nouveau-né (78)

I.6. Stratégies prophylactiques et recommandations officielles

La maladie hémorragique du nouveau-né par carence en vitamine K constitue une pathologie aux conséquences parfois irréversibles et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital de l'enfant. Au fil des années et en parallèle d'une connaissance de plus en plus approfondie de cette pathologie, des méthodes prophylactiques ont été mises en place. Elles sont nombreuses, parfois controversées, et il n'existe pas de consensus officiel à l'échelle

internationale. Nous verrons donc que ces méthodes ont pu évoluer, et sont parfois même totalement différentes d'un pays à l'autre. Elles revêtent néanmoins un objectif commun : réduire, au maximum, l'incidence de l'ensemble des formes hémorragiques dont peut être victime le nouveau-né, dans ses premiers jours ou ses premiers mois de vie.

I.6.1. Historique de la prophylaxie vitamine K et controverse de son intérêt au cours de ces 50 dernières années

Cette notion de prophylaxie visant à diminuer le risque de survenue de la maladie hémorragique du nouveau-né est relativement ancienne. En effet, elle apparaît pour la première fois dans les années 1940, en Angleterre, où les scientifiques et chercheurs de l'époque se rendent compte que donner 90 mL de lait de vache aux nouveau-nés dans les deux premiers jours de vie permettraient de faire diminuer l'incidence de la pathologie, et que la prise par voie orale de ménadione, forme K3 de la vitamine K, réduirait le pourcentage de mort infantile de 2 à 0,45 %. Ces constatations illustrent donc parfaitement la mise en place de stratégies prophylactiques vitamine K dès les années 1940. (1)

Dans les années 1950, toujours en Angleterre, cette notion de prophylaxie par apport de vitamine K aux nouveau-nés est reconnue et devient progressivement commune. Cependant, déjà à l'époque, aucun consensus n'est établi. De même, identifier à qui s'adresse la prophylaxie est difficile, même si une notion de sélectivité semble entrer en jeu. Les doses ne sont pas déterminées, la fréquence d'administration non plus, le seul point commun de la prophylaxie est l'utilisation de la forme synthétique (K3) de la vitamine K. Des posologies très importantes de vitamine K étaient administrées aux nouveau-nés, cela était probablement dû au contexte de l'époque post-guerre où les raisonnements étaient basés sur le fait que si une dose était bénéfique alors une dose supérieure le serait encore plus. Il a même été décrit des administrations de 60 mg de vitamine K3, alors que des doses de l'ordre d'un seul milligramme seraient suffisantes. L'administration de ces grandes quantités de vitamine fut délétère pour de nombreux nouveau-nés. Un lien de causalité a ainsi pu être mis en évidence avec la survenue d'hémolyse ou de kernictéris (hyperbilirubinémie induisant des dysfonctionnements cérébraux). Précisons qu'un tel apport de vitamine K fut à l'origine d'hyperbilirubinémie et de phénomènes ictériques aux conséquences parfois gravissimes se traduisant entre autres par des atteintes cérébrales et parfois même par des décès. L'hyperbilirubinémie ici rencontrée, peut être considérée comme étant la résultante de l'effet oxydatif des fortes concentrations sanguines de vitamine K. En effet, découlent de ce phénomène une dénaturation de l'hémoglobine et la formation de corps de Heinz, on parle alors d'anémie hémolytique au corps de Heinz. L'identification rapide de ces effets secondaires a permis une rectification des posologies de vitamine K administrées aux nouveau-nés. Il en est de même concernant la forme de vitamine K à privilégier avec notamment l'abandon de l'utilisation de cette forme synthétique K3, et l'utilisation préférentielle de la forme naturelle K1 qui présente une hydrosolubilité moindre et donc un risque hémolytique inférieur. (Cela a entraîné le retrait du marché de Synkavit et l'utilisation systématique de Konakion). (1)(28)(59)(60)(61)

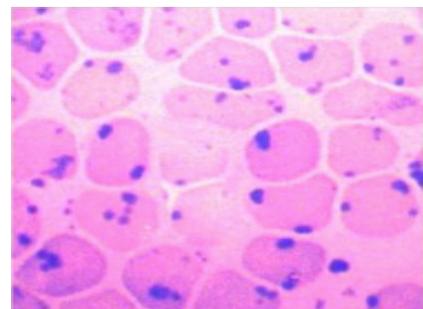


Figure 5 : Corpuscule de 0,3 μ m de diamètre correspondant à l'hémoglobine dénaturée (corps de Heinz) (61)

Ces mésusages, y compris Outre-Atlantique, ont disparu progressivement et ont laissé place aux premières recommandations officielles. L'American Academy of Pediatrics en est à l'initiative, et recommande, à partir de 1961, l'administration à tous les nouveau-nés d'une dose de vitamine K (phylloquinone : K1) en intramusculaire (0,5 à 1 mg) ou le schéma de trois doses orales (1 à 2 mg). La voie intramusculaire devient alors rapidement la voie d'administration privilégiée aux Etats-Unis ; il en est de même en Europe. La raison à cela est simple : on estime que cette voie est plus efficace que la voie orale et notamment en ce qui concerne la survenue des formes tardives de la maladie. De nombreuses études tendent à démontrer cela, et les comparaisons mises en place entre différents pays permettent de mieux se rendre compte de cette observation. Par exemple, les incidences de survenues d'hémorragies tardives, en Grande-Bretagne, Suède, Suisse et Allemagne sont supérieures lors d'utilisation de la forme orale par rapport à celles obtenues lors de l'utilisation de la voie intramusculaire. (14) Il est difficile de clairement expliquer les raisons pour lesquelles la voie intramusculaire semble plus efficace mais retenons que l'ensemble des dosages sanguins effectué retrouve des concentrations en vitamine K supérieures à celles mesurées chez des enfants ayant reçu la prophylaxie orale. Les hypothèses avancées se basent sur des notions de meilleur stockage ou encore de relargage plus lent. (14)(52)

Toutes ces notions abordées et ces avancées sont extrêmement controversées avec une remise en question systématique de toute nouvelle publication. Les stratégies et méthodes prophylactiques diffèrent d'un pays à l'autre, et dans les années 1970, une remise en cause de l'intérêt prophylactique est même visible. En effet, les travaux entrepris en 1977 par Van Doorn, cherchent à démontrer que les nouveau-nés ne seraient pas déficitaires en vitamine K. Après dosage et estimation des taux de PIVKA-II dans le cordon ombilical, Van Doorn retient que seulement une minorité d'enfants présente à la naissance une carence en vitamine K et donc que peu d'entre eux seraient susceptibles de développer des anomalies de coagulation. Il remet clairement en cause l'intérêt de supplémenter systématiquement, à la naissance, tous les nouveau-nés. Malgré ces avancées, le journal dans lequel Van Doorn publie ses travaux (The Lancet), décide de publier en 1978 un éditorial qui précise alors qu'un programme de prophylaxie sélective serait peut-être envisageable. La notion de sélectivité intervient pour la première fois et est désignée sous le terme nouveau-né à « haut-risque ». Cependant, à l'époque aucun critère n'était formellement identifié dans les recommandations officielles, et cette notion de bébés à « haut risque » était relativement floue. Certains hôpitaux ou maternités retenaient que ces derniers étaient des enfants prématurés, naissant dans des conditions d'accouchement dites traumatiques, ou encore des enfants ayant été exposés à certaines substances médicamenteuses au cours de la grossesse. L'allaitement exclusif au sein ne constituait pas, à l'époque, un facteur de risque suffisamment important pour proposer la prophylaxie de manière systématique. Cependant, 5 ans plus tard, en 1983, McNinch met en évidence 6 cas de maladie hémorragique du nouveau-né et 3 décès chez des enfants considérés comme n'étant pas à « haut risque » et n'ayant donc pas reçu de prophylaxie. Cela remet clairement en cause le bien-fondé de la prophylaxie sélective qui tend progressivement à disparaître au profit d'une prophylaxie systématique. (8)(28)(62)

A la suite de cette publication, une enquête nationale dirigée par l'unité de surveillance britannique de pédiatrie a été mise en place dans les années 1980 en Angleterre, visant à déterminer les conditions d'instauration de cette prophylaxie. Un certain nombre de données en ont résulté, confirmant l'intérêt et la nécessité absolue d'une prophylaxie par vitamine K chez tous les nouveau-nés. (1)(48)(63)

Alors que l'intérêt de la prophylaxie par vitamine K, vis-à-vis de la maladie hémorragique du nouveau-né, ne cessait de se renforcer, y compris pour l'efficacité de la voie intramusculaire dans la prévention des formes classiques et tardives de la pathologie, deux publications signées par Golding et son équipe viennent considérablement remettre en question cette forme et voie prophylactiques. En effet, il dresse une relation de cause à effet entre l'administration de doses de vitamine K par voie intramusculaire et la survenue de cancer chez des jeunes enfants (leucémie). Il s'agit, pour la première fois, d'une étude britannique basée sur une cohorte de 16 193 enfants, tous nés au cours de la même semaine d'avril 1970 et dans laquelle il a identifié 33 enfants chez qui se sont développés des cancers avant l'âge de 10 ans. Par comparaison avec des témoins (99 enfants rigoureusement sélectionnés selon des critères très spécifiques), il a été retenu 4 associations significatives avec la survenue de cancer : l'exposition à des radiations lors de la grossesse, l'exposition au tabac *via* une mère fumeuse, l'administration de péthidine lors de l'accouchement, et l'administration de vitamine K par voie intramusculaire chez les nouveau-nés. Dans la seconde étude, il s'intéresse à 161 enfants atteints de cancers, et par comparaison avec 558 témoins, il démontre que la péthidine ne semble pas être impliquée dans la survenue des cancers et que ces derniers pourraient bien être liés à l'administration de vitamine K par voie intramusculaire. Il souligne également que depuis l'utilisation de cette méthode prophylactique, une augmentation du taux d'apparition de leucémie s'est faite ressentir en Angleterre et serait alors de l'ordre de 2 % par an. Il affirme même qu'en utilisant cette voie d'administration de vitamine K, le risque de cancer serait doublé. Ces affirmations doivent cependant être tempérées. En effet, le terme « association significative » ne veut pas dire que la relation de causalité est clairement établie, de même la question d'une autre origine cancéreuse ne doit pas être négligée d'autant plus qu'une dizaine d'années de vie s'est écoulée entre la prise de vitamine K et le diagnostic de cancer. Ont alors été mises en place de nombreuses autres études visant à s'intéresser à cette problématique et viennent infirmer ces constatations. Les études d'Ekelund, de Klebanoff de Passemore, de Parker, ou encore de Von Kries, en sont de parfaits exemples et réfutent le lien de causalité mis en évidence par Golding. De même, ils évoquent des administrations et des concentrations trop élevées de vitamine K ainsi que des différences de formulations entre les spécialités utilisées. Ils soulignent la présence d'excipients connus comme étant cancérogènes dans la formulation anglaise. On y retrouve par exemple des phénols ou encore du propylène glycol qui sont particulièrement connus pour leurs propriétés cancérogènes. Ces publications anglaises de 1992, bien que réfutées dans les années qui ont suivi, ont considérablement remis en question le profil de sécurité de la voie intramusculaire. Aujourd'hui encore et ce malgré la confirmation récente de 2003 par l'American Academy of pediatrics du « non-risque » de cancer par voie intramusculaire, ces affirmations persistent parfois et certains pays recommandent ainsi l'utilisation de la voie orale en première intention, d'autant plus que des études récentes tendent à démontrer que selon certaines fréquences d'administration, une efficacité similaire serait obtenue. (56)(58)(64-69)

I.6.2. Avantages et inconvénients des prophylaxies intramusculaire et orale

Durant ces 50 dernières années, les nombreuses controverses concernant l'intérêt de la prophylaxie vitaminique, son efficacité et son profil de sécurité, ont fait qu'aujourd'hui encore aucune recommandation internationale n'est reconnue. Les stratégies prophylactiques sont nombreuses et diffèrent d'un pays à l'autre, cela pouvant notamment

être expliqué par le fait que chaque voie d'administration présente ses avantages et ses inconvénients. Cela peut être résumé de la manière suivante :

- Concernant la voie intramusculaire : nous pouvons retenir qu'elle présente l'avantage d'être plus facilement administrable et notamment dès les premières heures de vie de l'enfant où l'administration orale n'est pas possible. De même, il semblerait qu'avec cette voie d'administration, les taux plasmatiques de vitamine K soient plus élevés, cela résultant d'une meilleure absorption et d'un meilleur stockage hépatique. Enfin avec celle-ci, le risque d'inobservance peut être considéré comme quasi nul. Cependant, la voie intramusculaire revêt également des inconvénients parfois non négligeables. En effet, il s'agit d'une voie d'administration plus douloureuse que la voie orale et avec un risque supérieur de complications (hémorragies, injection accidentelle en intraveineux). De même, il s'agit d'une forme galénique plus couteuse, non adaptée dans les pays en voie de développement notamment pour des questions de stabilité et de transport des voies injectables. Enfin, retenons également que ces dernières sont peu acceptées par les familles qui les trouvent souvent trop invasives pour des nouveau-nés. (28)(56)
- Concernant la voie orale : la voie orale, contrairement à la voie intramusculaire, présente en effet l'avantage d'être moins invasive et semble donc être préférée par les parents. De même, des études entreprises en 1986 par O'Conner et son confrère Addiego, et en 1991 par Jorgenson et son équipe, tendent à démontrer que des administrations répétées de vitamine K par voie orale permettraient d'obtenir des taux plasmatiques suffisants pour prévenir le risque de maladie hémorragique et plus spécialement dans sa forme tardive. Néanmoins comme toute voie d'administration, elle possède des inconvénients qu'il est important de retenir et de souligner, à savoir qu'on estime qu'avec celle-ci il est difficile de définir précisément quelle quantité de vitamine K est réellement absorbée. De même, l'absorption est très variable selon la survenue ou non de phénomènes de régurgitations, phénomènes qu'il n'est pas rare de rencontrer chez les nouveau-nés. Les parents, devenant alors les principaux acteurs assurant la bonne application de cette prophylaxie, doivent donc être particulièrement vigilants aux conditions de prises. Enfin, autre inconvénient à souligner, il concerne cette fois-ci un risque d'absorption trop importante de lipides et des conséquences qui peuvent en découler. (28)(56)(70)(71)(72)

I.6.3. Des stratégies prophylactiques variables

Nous venons de le voir, il semble très difficile de définir quelle forme prophylactique est à privilégier, et ce d'autant plus que les nombreuses controverses passées résonnent encore. Il n'existe pas de consensus officiel au niveau international, et les recommandations, différentes d'un pays à l'autre, se basent uniquement sur des revues de littératures propres à chacun d'eux. En résultent donc des méthodes prophylactiques variables que nous allons tenter de définir.

- Les méthodes prophylactiques dans le monde

Malgré les recommandations définies par l'Académie Américaine de pédiatrie en 1961 et en 1993 qui précisent l'importance de privilégier la forme intramusculaire, la voie

orale devient la voie d'administration prophylactique la plus commune en Europe. Précisons malgré tout qu'aux Etats Unis ou encore au Canada, les médecins privilégient toujours la voie intramusculaire même si des recommandations prophylactiques secondaires concernant la voie orale sont apparues (2003 et 2009). Nous pouvons retenir qu'Outre-Atlantique la prophylaxie anti-maladie hémorragique du nouveau-né est basée en première intention sur l'administration intramusculaire de dose unique de 0,5 mg (si poids de l'enfant inférieur à 1,5 kg) ou d'1 mg de vitamine K à la naissance (si poids de l'enfant supérieur à 1,5 kg), dans les 6 premières heures de vie du nouveau-né. En cas de refus des parents de l'apport vitaminique *via* cette voie d'administration, l'apport oral serait envisageable. Cependant, l'absence de données concernant les biodisponibilités réellement absorbées, fait qu'il est difficile de trouver un protocole clairement établi aux Etats-Unis. Celui retenu au Canada est le suivant : 2 mg à la naissance et répétés entre les semaines 2-4 et entre les semaines 6-8 du nouveau-né. (13) (14)(28)(56)(73)(74)

En Europe, la voie intramusculaire semble cependant être reléguée au second plan alors qu'il semblerait que l'incidence de survenue des formes tardives soit supérieure avec une prophylaxie orale par rapport à celle intramusculaire (75)(76). Pour contrer cela, des stratégies prophylactiques à 3 doses orales ont été mises en place et sont régulièrement réévaluées. Elles sembleraient relativement efficaces comme peuvent en témoigner les valeurs d'incidence obtenues. En Allemagne par exemple, la stratégie choisie est basée sur l'apport de 2 mg de vitamine K répété 3 fois (à la naissance, entre J3 et J10, entre semaine 4 et semaine 6). L'incidence est alors relativement faible puisque celle-ci est de 0,44 pour 100 000 naissances (forme classique et forme tardive). Idem en Suisse, où la stratégie mise en place est la même et où l'incidence obtenue est inférieure à 0,1 cas pour 100 000 naissances. (74)

Deux cas particuliers sont également à souligner : celui des Pays-Bas et celui du Danemark. Concernant les Pays-Bas, la prophylaxie orale aborde un schéma différent. En effet, il est basé sur l'apport d'1 mg de vitamine K après la naissance, puis selon une supplémentation quotidienne de 25 µg par jour entre les semaines 2 et 13. Cependant, cette stratégie de prévention semble la moins fiable de celles que nous venons de voir : l'incidence de survenue des formes classique et tardive de la maladie hémorragique du nouveau-né est ici élevée (3,2 cas pour 100 000 naissances). Les instances hollandaises semblent alors vouloir augmenter les doses quotidiennes de 25 à 150 µg/jour pour tenter de faire diminuer la survenue de ces cas. Au Danemark, la stratégie prophylactique est également différente, la méthode est basée sur l'administration de 2 mg de vitamine K à la naissance et de doses d'1 mg chaque semaine durant les 3 premiers mois de vie de l'enfant. Contrairement aux Pays-Bas, il s'agit d'une méthode de prévention faisant ses preuves puisqu'aucun cas de formes classique ou tardive n'a été recensé sur les 400 000 naissances ayant eu lieu au cours des 9 années d'études. (74)

Des stratégies prophylactiques basées préférentiellement sur l'utilisation de la forme intramusculaire existent cependant en Europe, c'est le cas par exemple avec l'Angleterre. En effet, la prophylaxie recommandée par le « National Institute for Clinical Excellence » consiste en l'administration de vitamine K en intramusculaire et selon une dose d'1 mg à la naissance. La voie orale arrive alors en seconde intention, avec 2 doses de 2 mg données à la naissance et entre J4 et J7. Une troisième dose est alors recommandée à 1 mois pour les enfants allaités exclusivement au sein. Cette stratégie prophylactique, avec le choix de la

voie intramusculaire, semble particulièrement efficace car l'incidence des formes classique et tardive est extrêmement faible (0,24 pour 100 000 naissances). (48)(63)(74)

Pour terminer, voici un tableau résumant un certain nombre de stratégies prophylactiques à travers le monde :

<u>Pays</u>	<u>Stratégies prophylactiques</u>
Etats-Unis	• 1 dose intramusculaire à la naissance : 0,5 ou 1 mg
Canada	• 1 dose intramusculaire à la naissance : 0,5 ou 1 mg • Si refus -> voie orale : 2 mg à la naissance, répétés entre S2-S4 puis entre S6-S8
Allemagne / Suisse	- Voie orale : 2 mg à la naissance, répétés entre J3-J10 puis entre S4-S6
Pays-Bas	- Voie orale : 1 mg à la naissance, puis 0,25 µg/jour jusqu'à S13
Danemark	- Voie orale : 2 mg à la naissance, puis 1 mg/semaine jusqu'à M3
Angleterre	- 1 dose intramusculaire à la naissance : 1 mg - Si refus -> voie orale : 2 mg à la naissance, répétés entre J4-J7, et +/- une 3 ^{ème} dose d'1 mg pour les enfants allaités au sein

Tableau 4 : Les principales stratégies prophylactiques de la maladie hémorragique du nouveau-né dans le monde

- Stratégies prophylactiques en France

En France, les stratégies prophylactiques diffèrent encore des différentes méthodes que nous venons de décrire. En effet, en France, la prise de décision concernant le choix de telle ou telle voie prophylactique tient notamment compte des effets secondaires locaux ou généraux de la voie intramusculaire : choc anaphylactique, sclérodémie localisée (injection à forte dose + solvant incriminé). De même, les travaux de Golding relatifs au lien voie intramusculaire et risque de cancer, bien que réfutés dans les années qui ont suivi, résonnent encore en France et ont également conditionné le choix de privilégier la voie orale. (11)

La dernière révision des recommandations prophylactiques en 2016-2017 a retenu la stratégie suivante. Elle se base entre autres sur : (11)

- Le poids de l'enfant à sa naissance : poids ≤ à 1500 g ou poids > à 1500 g,
- Le terme de la grossesse,
- La notion : « nouveau-né à risque accru de maladie hémorragique du nouveau-né ». Cette dernière retient plusieurs éléments comme la prise, pendant la grossesse de

certaines médicaments interférents avec le métabolisme de la vitamine K, l'asphyxie périnatale, la cholestase ou encore le jeûne prolongé.

❖ Chez le nouveau-né né à terme, la stratégie prophylactique systématiquement proposée aux parents est la suivante (11)

- Nouveau-né sans risque particulier de maladie hémorragique : 3 doses per os de 2 mg de vitamine K réparties de la manière suivante : à la naissance ou peu après, entre J3 et J4, et à 4 semaines de vie (celle-ci étant non-obligatoire chez l'enfant né à terme sous allaitement artificiel). Si la sortie de la maternité se fait de manière précoce (dans les 48 premières heures de vie de l'enfant), alors la seconde dose peut être administrée avant la sortie du nouveau-né (lors des tests de dépistages néonataux systématiques).
- Nouveau-né à risque accru de maladie hémorragique : 3 doses per os de 2 mg de vitamine K ou 3 doses injectables (intramusculaire ou intraveineuse lente) de 1 mg réparties de la manière suivante : à la naissance ou dans la première heure de vie, entre J3 et J4, et à 4 semaines de vie.

❖ Chez le nouveau-né prématuré, les doses théoriques retenues sont de 400 µg/kg. Cependant en France, le dosage de la vitamine K utilisée (Vitamine K1 Roche® : 2 mg) fait qu'il est difficile d'ajuster précisément l'injection pour obtenir la posologie décrite. Il a alors été décidé de faire des injections selon un schéma légèrement différent : (11)

- Nouveau-né ≤ à 1500 g : à la naissance, une première dose de vitamine K de 0,5 mg en voie intraveineuse lente, puis 1 mg per os de manière hebdomadaire jusqu'au terme corrigé (ou 0,5 mg en intraveineuse lente jusqu'à 1500 g puis 2 mg per os ou 1 mg en intraveineuse lente).
- Nouveau-né > à 1500 g : à la naissance, une première dose de vitamine K de 2 mg per os si possible ou une dose de 1 mg en intraveineuse lente, puis 2 mg per os de manière hebdomadaire jusqu'au terme corrigé (ou 1 mg en intraveineuse lente).

Notons donc que l'utilisation des voies injectables ne se fait uniquement qu'en cas d'impossibilité d'administration par voie orale et elles se feront à ½ doses. Cela se justifie par la biodisponibilité de seulement 50 % pour la voie orale. De même, il semblerait que l'allaitement maternel exclusif soit également considéré en France comme un facteur de risque de survenue de maladie hémorragique du nouveau-né, cela justifie alors la troisième dose obligatoire de vitamine K si ce choix d'alimentation est choisi par les parents. Enfin soulignons qu'il existe un moyen mnémotechnique simple pour retenir facilement le schéma de trois doses administrées chez les nouveau-nés nés à terme : on parle de la règle des 3-4 : une dose à 4 heures de vie, une seconde à 4 jours de vie, et une troisième à 4 semaines de vie. (11)

Voici deux tableaux mis à jour et issus des dernières recommandations prophylactiques et de supplémentations en vitamine K pour les nouveau-nés français :

Posologie de la vitamine K chez le nouveau-né né à terme			
	<u>Naissance ou peu après</u>	<u>Entre le 3^{ème} et le 4^{ème} jour après la naissance</u>	<u>1 mois après la naissance</u>
<u>Nouveau-né sans risque</u>	2 mg per os	2 mg per os	2 mg per os
<u>Nouveau-né à risque accru de maladie hémorragique</u>	2 mg per os ou 1 mg en intraveineuse lente	2 mg per os ou 1 mg en intramusculaire ou intraveineuse lente	2 mg per os ou 1 mg en intramusculaire ou intraveineuse lente

Tableau 5 : Stratégies prophylactiques vitamine K en France chez le nouveau-né né à terme (11)

Posologie de la vitamine K chez le nouveau-né prématuré		
	<u>Naissance ou peu après</u>	<u>Hebdomadaire jusqu'au terme corrigé</u>
<u>Poids de naissance ≤1500 g</u>	0,5 mg en intraveineuse lente	1 mg per os ou 0,5 mg en intraveineuse lente jusqu'à 1500 g puis 2 mg per os ou 1 mg en intraveineuse lente
<u>Poids de naissance > 1500 g</u>	2 mg per os ou 1 mg en intraveineuse lente	2 mg per os ou 1 mg en intramusculaire ou intraveineuse lente

Tableau 6 : Stratégies prophylactiques vitamine K en France chez le nouveau-né prématuré (11)

I.7. Diagnostic de la maladie hémorragique du nouveau-né

La maladie hémorragique du nouveau-né par carence en vitamine K se traduit comme son nom l'indique, par des hémorragies de diverses natures. Cependant, selon la forme d'expression de la maladie, les saignements ne seront pas les mêmes et n'auront pas la même gravité. Un des éléments conditionnant le pronostic de la maladie est la précocité de son diagnostic et la rapidité de mise en place d'une prise en charge. Cette notion souligne donc l'importance de savoir reconnaître l'ensemble des signes cliniques, mais aussi les signes biologiques de cette pathologie. L'identification de ces derniers est indispensable établir un bon diagnostic différentiel.

I.7.1. Les signes cliniques de la maladie hémorragique du nouveau-né

Les signes cliniques de la maladie hémorragique du nouveau-né sont nombreux et sont tous en lien avec des événements hémorragiques. Ils peuvent différer en fonction de la forme de la pathologie exprimée, et donc, du délai de survenue de celle-ci.

Dans la forme précoce de la maladie hémorragique du nouveau-né, nous retrouvons essentiellement des saignements internes se traduisant par des hémorragies cérébrales (hémorragies intracrâniennes, céphalohématome, etc.), intra-thoraciques, intra-abdominales ou gastro-intestinales. Ces saignements surviennent généralement dans les 24 premières heures de vie de l'enfant. (14)(30)

Concernant la forme classique de la maladie, les hémorragies se traduisent aussi sous forme de saignements gastro-intestinaux, mais peuvent également revêtir d'autres présentations cliniques. Par exemple, il est fréquent de retrouver des hémorragies cutanées, des saignements au niveau des points de ponctions, au niveau ombilical ou autre, ou encore après des actes de circoncision. Ces saignements surviennent, quant à eux, dans les 2 à 5 premiers jours de vie de l'enfant. Cette notion de délai est importante à retenir, car elle permet de distinguer cette forme classique de la maladie de la forme précoce, la symptomatologie étant relativement similaire entre ces deux formes de la pathologie. Elle se traduit initialement par des saignements parfois faussement considérés comme anodins. Aucune épistaxis, aucune régurgitation ou trace de sang dans les selles, aucune hématurie, ou encore aucun hématome ne devraient être banalisés dans les premières semaines de vie de l'enfant. L'ensemble de ces expressions doit être considéré par les parents et les professionnels de santé afin de renforcer la surveillance de l'état de santé de l'enfant. (14)(30)

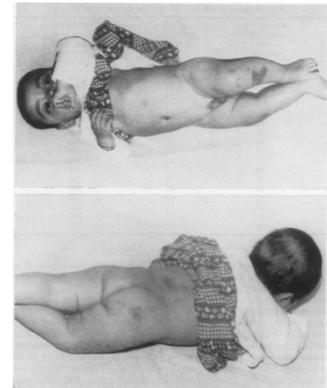


FIG. 1 A patient with nodular purpura.

Figure 6 : Purpura nodulaire (44)

Les hémorragies survenant dans la phase tardive de la maladie sont, quant à elles, particulièrement violentes et graves. Elles peuvent se traduire sous toutes les formes vues précédemment, mais ce qui les caractérise est leur prédominance au niveau cérébral. Celles-ci sont extrêmement importantes puisqu'elles mettent en jeu quasi-systématiquement le pronostic vital de l'enfant et les séquelles neurologiques pouvant en résulter sont très souvent irréversibles. Elles s'expriment sous forme de saignements intracrâniens comme des hémorragies intracérébrales, intra-cérébelleuses, méningées, sous-durales ou encore épidurales. Elles débutent certes par des saignements visibles au niveau des points de ponctions ou à nouveau par des saignements considérés comme faussement anodins, mais ce qui est caractéristique dans ce cas, c'est la rapidité d'évolution et d'apparition de signes neurologiques précoces suite à l'atteinte du système nerveux central. Dans certaines situations plus rares, il est également possible de rencontrer des atteintes cutanées importantes sous forme d'ecchymoses profondes généralisées ; on parle alors, dans ce cas-là, de purpura nodulaire. (14)(30)

Dans les formes les plus graves, avec atteintes cérébrale et neurologique, une symptomatologie clinique prédomine. Celle-ci est caractérisée initialement par une certaine irritabilité et agitation de l'enfant puis par une asthénie et une hypotonie, une pâleur, des vomissements, une fontanelle bombée, des convulsions, une atteinte des nerfs crâniens, une diminution des réflexes, des pupilles non symétriques et parfois non-réactives, une mydriase, une hypertension artérielle (également intracrânienne) puis à l'inverse un collapsus vasculaire, une bradycardie, et des troubles respiratoires avec, entre autres, des apnées. (24)(30)(52)(56)(77)(78)

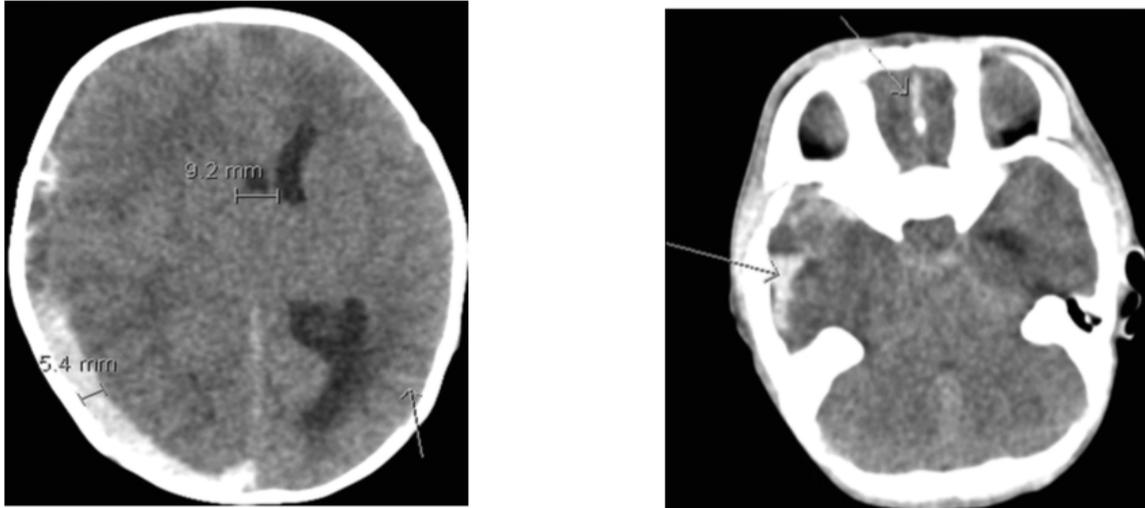


Figure 7 : CT-scan illustrant un hématome sous-dural et une hémorragie sous-arachnoïdienne (78)

I.7.2. Les signes biologiques de la maladie hémorragique du nouveau-né

Les signes biologiques de la maladie hémorragique du nouveau-né permettent son diagnostic et sont essentiels à la différenciation de celle-ci avec d'autres syndromes hématologiques. Systématiquement sont dosés certains marqueurs spécifiques de la coagulation, mais leurs interprétations ne sont pas forcément évidentes. Cela s'explique, entre autres, par une forte variabilité inter- et intra-individuelle des valeurs hématologiques et ce en particulier dans les premières semaines de vie de l'enfant. Il est donc difficile de trouver dans la littérature scientifique des valeurs seuils de référence ; de nombreux laboratoires d'analyses se basent alors sur les travaux d'Andrew (en 1997) ou encore sur ceux de Monagle (en 2006) afin de faciliter l'interprétation des résultats obtenus. Dans le cas de suspicion de maladie hémorragique du nouveau-né, on s'intéresse par exemple : (14)(79)

- au Temps de Quick (anciennement ou parfois désigné encore sous le terme de TP : Taux de prothrombine) que l'on compare au temps de Quick témoin qui est de 100 %.
- à l'INR pour avoir un taux de prothrombine plus précis (International Normalized Ratio).
- au temps de céphaline kaolin (TCK) (= APTT : Activated Partial Thromboplastin Time).
- au temps de thrombine (TT) (= TCT : Thrombin clotting time).
- au taux plasmatique de fibrinogène (Fg).
- au taux d'hémoglobine (Hb).
- aux concentrations sériques des facteurs vitamine K-dépendants : II, VII, IX, et X.
- aux concentrations sériques de deux autres facteurs de la coagulation : V et VIIIu taux de protéines induites par l'absence de vitamine K (PIVKA : Protein Induced by Vitamine K Absence).
- au taux de plaquettes.

Dans le cas de la maladie hémorragique du nouveau-né, un consensus de diagnostic a pu ainsi être mis en place. Celui-ci se base, entre autres, sur les résultats hématologiques suivants : (9)(14)(30)(50)(52)(78)(79)(80)

- une élévation du taux de prothrombine de plus de 4 fois la normale,
- un taux normal de plaquettes,
- un taux plasmatique de fibrinogène normal,
- une absence de produits de dégradation de fibrine,
- une réversibilité et une correction rapide du taux de prothrombine (initialement trop élevé) post-administration de vitamine K (en 20 à 30 min),
- une élévation du taux de protéines induites par l'absence de vitamine K (PIVKA),
- autres : anémie, INR augmenté, TCK augmenté, facteurs de coagulation vitamine K-dépendants (II, VII, IX et X) diminués, facteurs de coagulation non vitamine K-dépendants (V et VIII) normaux.

La notion de « cas probable de maladie hémorragique du nouveau-né » doit être considérée devant tout tableau clinique suspect associé à des analyses sanguines soulignant une augmentation du Temps de Quick (TP) et du temps de céphaline kaolin (APTT). (14)

Le diagnostic peut être posé grâce à un test spécifique de la maladie hémorragique du nouveau-né : le dosage des PIVKA-II. En effet, outre le dosage direct du taux plasmatique de vitamine K parfois difficilement réalisable (pas suffisamment de sang récupérable avant le traitement par vitamine K), le dosage de PIVKA est spécifique de la maladie hémorragique du nouveau-né par carence en vitamine K et peut même confirmer la pathologie sur un échantillon de sang coagulé après traitement. Cela s'explique, entre autres, par la longue demi-vie de ce marqueur (> 60 heures) ; ainsi un diagnostic rétrospectif de la pathologie peut être fait plusieurs jours ou plusieurs semaines après l'accident hémorragique. Ce test est suffisamment fiable pour être reconnu légalement dans les diagnostics différentiels de maladie hémorragique du nouveau-né (y compris pour réfuter les suspicions de cas impliquant la survenue de blessures non-accidentelles sur le nouveau-né). (14)(56)(80)(79)

I.7.3. Diagnostic différentiel de la maladie hémorragique du nouveau-né

La maladie hémorragique du nouveau-né bien que peu fréquente, ne présente pas une symptomatologie clinique ou biologique aisée et suffisamment spécifique pour identifier immédiatement la pathologie comme telle. Cela justifie donc la nécessité de mettre en place un diagnostic différentiel afin d'éliminer les autres hypothèses diagnostiques pouvant être formulées. Ce dernier s'appuie notamment sur une élimination de certains critères qui sont, non seulement cliniques mais aussi biologiques.

Les hypothèses diagnostiques pouvant être retenues sur les critères cliniques et avant la mise en place de tests biologiques, d'imageries ou d'interrogatoires approfondis peuvent être les suivantes : hémophilie A ou B, lésions physiques accidentelles ou non accidentelles sur le nouveau-né, coagulation intravasculaire disséminée, thrombocytopénie, syndrome infectieux, sepsis, méningite bactérienne, infection urinaire sévère, infection

pulmonaire sévère, entérocolite ulcéro-nécrosante, invaginations intestinales, etc. (14)(56)(81)

Un certain nombre d'investigations doit être instauré dans les plus brefs délais. La piste infectieuse peut être rapidement éliminée devant un tableau clinique montrant un enfant sans fièvre et ne présentant ni élévation des concentrations sériques plaquettaires ni de thrombopénie notable. En cas de fièvre et avec un tableau inquiétant, une ponction lombaire peut être réalisée si aucune contre-indication ne s'y oppose. L'hypertension intracrânienne proscrit la réalisation de cette dernière et il est important de noter que dans notre contexte hémorragique, une élévation de la pression artérielle intracrânienne se produit lors d'un saignement intracérébral. Les signes cliniques qui se manifestent le plus souvent par une irritabilité, des vomissements, une asymétrie ou une non réactivité des pupilles, un bombement des fontanelles, un dysfonctionnement des nerfs crâniens ou de ses paires, une absence de reflexes, une hypotonie, une hypertension artérielle, une bradycardie, ou encore des irrégularités respiratoires, doivent faire suspecter une hypertension intracrânienne. Retenons plus simplement que cette dernière est très souvent retrouvée lors d'atteintes hémorragiques à prédominance cérébrale, lors de traumatismes ou de troubles de coagulation. (56)

Une fois l'hypothèse infectieuse rejetée, il est important d'effectuer un interrogatoire auprès de la famille. Ce dernier est d'une importance cruciale quant au diagnostic de la maladie hémorragique du nouveau-né. Plusieurs notions y seront abordées, on y retrouvera par exemple :

- la notion d'antécédents personnels et/ou familiaux. Il s'agit d'une question très simple et qui peut mettre en évidence des maladies génétiques ou héréditaires notamment hématologiques.
- des questions relatives à la symptomatologie de la pathologie avec notamment des interrogations autour des saignements et de l'état général de l'enfant (délai de survenue, réversibilité, localisation des premiers saignements, etc.).
- autre questionnement très important et parfois oublié : la question relative à la prophylaxie vitamine K. L'enfant a-t-il reçu ses doses de vitamine K à la naissance et dans les jours ou semaines ayant suivi l'accouchement ? On peut associer à cela des questions concernant les conditions d'accouchement, le choix d'alimentation qui a été retenu par les parents, ou encore si l'enfant a été exposé à des médicaments lors de la grossesse ou de l'allaitement. Le but est de définir au mieux les divers facteurs de risque pouvant expliquer une carence en vitamine K.
- les questions concernant l'origine accidentelle ou non accidentelle de la survenue d'hémorragies ou de certaines ecchymoses doivent également être posées. Les travaux de Kellogg en 2007 soulèvent cette préoccupation de toujours rechercher un traumatisme non accidentel dans les cas d'hémorragies cérébrales chez les nouveau-nés. Il souligne que dans ces cas de figures non-accidentels, on retrouve en plus des atteintes crâniennes, des hémorragies sous-durales et sous-arachnoïdiennes associées à des atteintes de la peau et du squelette.(14)(82)

Parallèlement à l'interrogatoire mené et aux dosages biologiques (marqueurs de l'hémostase et parfois hépatiques) vus précédemment, les techniques d'imagerie moderne (radiographie aux rayons X, imagerie à résonance magnétique : IRM, tomodensitométrie, échographie, etc.) permettent, elles-aussi, d'orienter le clinicien dans son diagnostic. (81)

La coagulation intravasculaire disséminée se traduisant, quant à elle, par un allongement du TCA, une diminution du taux de prothrombine, un allongement du temps de Quick, un déficit en facteurs de coagulation (fibrinogène et facteurs II, V, VII, VIII, et X diminués), ou encore par une élévation du taux des D-dimères (produit de la dégradation de la fibrine) peut être rejetée. Il en est de même pour les anomalies hémophiliques qui seront écartées suite à une interprétation différentielle de l'analyse hémostatique du jeune enfant. (78)

L'ensemble de ces interprétations, couplé au dosage des PIVKA-II et si possible au taux sérique de vitamine K chez le nouveau-né, permet la retenue du diagnostic de maladie hémorragique du nouveau-né.

	Numération plaquettaire	Test de Quick	TCA (sec)	Fibrinogène (g/l)	Tests de confirmation	Normes chez le nouveau-né à terme (1 jour de vie)*
Pathologies héréditaires						Moyennes (extrêmes)
Hémophilie A	N	N	↑	N	Dosage FVIII	100 % (50-178)
Hémophilie B	N	N	↑	N	Dosage FIX	53 % (15-91)
Maladie de Willebrand sévère	N	N	↑	N	Dosage VWF (+FVIII)	153 % (50-287)
Déficit Facteur VII	N	↓	N	N	Dosage FVII	66 % (28-104)
Déficit Facteur X	N	↓	↑	N	Dosage FX	40 % (12-68)
Déficit Fibrinogène	N	N/↓	N/↑	↓	Dosage fibrinogène	2,83 g/l (1,67-3,99)
Déficit Facteur XIII	N	N	N	N	Dosage FXIII	79 % (27-131)
Pathologies acquises						
Déficit Vit K	N	↓	N/↑	N	Dosage FII, F, FVII, IX, X	FII = 48 (26-70) FV = 72 % (34-108)
CIVD	↓	↓	↑	↓	Dosages facteurs + Di-dimères/PDF	
Insuffisance hépatique	N/↓	↓	↑	N/↓	Dosages FII, FV	

Figure 8 : Principales pathologies hémorragiques de la coagulation chez le nouveau-né et tests d'explorations (21)

1.8. Prise en charge et traitement de la maladie hémorragique du nouveau-né

La maladie hémorragique du nouveau-né est une pathologie aux conséquences souvent graves et irréversibles. La rapidité de diagnostic et de prise en charge conditionne son pronostic. Dans la majorité des cas, cette dernière se fait en structure hospitalière et plus précisément dans les services d'urgences pédiatriques et/ou de réanimation. Il s'agit d'une situation d'urgence où la mise en jeu du pronostic vital de l'enfant est souvent présente.

Sa rapidité d'apparition et d'évolution, sa faible incidence, et ses diverses formes d'expression ou degrés de sévérité, corrélés avec une littérature scientifique peu abondante, font qu'aucun consensus universel de prise en charge n'existe aujourd'hui. Comme

avec la stratégie prophylactique, il émerge des méthodes relativement proches mais qui diffèrent en termes de voie d'administration ou encore de posologie. (14)

Malgré tout, retenons les notions suivantes et la stratégie de prise en charge adoptée qui vont différer selon l'intensité et la gravité des saignements rencontrés.

En cas d'hémorragies ne mettant pas immédiatement en jeu le pronostic vital du nouveau-né, la stratégie choisie se base sur l'unique correction du trouble de coagulation et se fait selon un apport de phylloquinone (vitamine K1 : phytoménadione, phytonadione). La voie d'administration parentérale adoptée diffère d'un pays à l'autre. Se pose alors la question des avantages et inconvénients de chacune de ces voies dans ce contexte clinique particulier. Les études les plus récentes tendent, peut-être, à privilégier la voie intraveineuse lente ou sous-cutanée. La voie intramusculaire est à éviter dans les contextes hémorragiques du fait du risque de lésions musculaires et de formations d'hématomes. Cependant, le choix de la voie IV ou SC n'est pas évident : *via* la voie intraveineuse, le risque de réaction allergique ou anaphylactique est certes majoré mais, il n'existe pas de variabilité de la biodisponibilité comme on peut le retrouver avec la voie sous-cutanée, cela n'étant pas négligeable dans un tel contexte d'urgence. Concernant la dose à administrer, nous retiendrons les recommandations du « British National Formulary for Children » qui correspondent au référentiel pédiatrique de prescription et de pharmacologie en Grande-Bretagne. Ce dernier préconise une dose unique, en intraveineuse lente, de 250 à 300 µg/kg de vitamine K1, et précise que les doses d'1 ou 2 mg de vitamine K1 sont « plus que suffisantes » pour corriger « complètement » la carence en vitamine K chez les enfants de plus de 6 mois. Contrairement au surdosage aux anti-vitamines K où la dose de vitamine K administrée conditionne l'efficacité de la prise en charge, il n'existerait pas d'intérêt particulier à administrer des doses supérieures de vitamine K1 chez les nouveau-nés victimes d'hémorragies. En effet, dans la maladie hémorragique du nouveau-né l'efficacité thérapeutique et la rapidité de réversibilité ne sont pas dépendantes de la dose administrée de vitamine K. (14)(30)(56)(81)(83)

L'intérêt de l'apport en vitamine K est simple : stopper le saignement et corriger le déficit vitaminique responsable des faibles taux en facteurs de coagulation vitamine K-dépendants. Après l'administration de vitamine K, la réversibilité est particulièrement rapide mais il est difficile de la déterminer précisément. Les travaux de Sutor et de Künzer, en 1991, tendent à démontrer que les saignements disparaissent en 20 minutes et qu'une augmentation significative des 4 facteurs de coagulation vitamine K-dépendants est visible en 30 minutes. En 2 heures, ces derniers atteignent leurs valeurs physiologiques basses et en moins d'1 heure, le TP est restauré à 30-50 % de sa valeur physiologique normale. Le taux du facteur de coagulation numéro VII semble être celui qui est le plus vite corrigé ; cela peut s'expliquer, entre autres, par sa courte demi-vie (6 heures). La synthèse des facteurs de coagulation post-administration de vitamine K est bien plus rapide que celle *de novo*, retrouvée chez un individu sain. Cela s'explique notamment par la présence de précurseurs sous forme non-carboxylée synthétisés par le micrososome hépatique lors de carence en vitamine K. Ces derniers servent alors de substrats et sont immédiatement pris en charge par la gamma-carboxylase afin de donner les formes actives des divers facteurs de coagulation vitamine K-dépendants (II, VII, IX et X). Cependant, ils sont à distinguer des PIVKAs qui ne peuvent servir de substrats à la gamma carboxylase. (14)(56)(84)(85)

Si la carence vitaminique est responsable d'hémorragies mettant en jeu le pronostic vital de l'enfant, la stratégie de mise en place requiert l'administration, en plus de la vitamine

K1, de produits dérivés du sang. Il est possible alors de supplémenter l'enfant en plasma frais congelé (FFP : Fresh Frozen Plasma) selon la dose de 10 à 20 mL/kg, couplé éventuellement avec un concentré de complexe prothrombique. De même, les enfants souffrant d'hypovolémie importante peuvent se voir administrer des transfusions de sang entier. L'intérêt de la supplémentation en concentrés de complexe prothrombinique est l'apport des 4 facteurs de coagulation vitamine K-dépendants permettant une réversion rapide du trouble hématologique rencontré et ce malgré une volémie parfois faible. Il n'existe pas de réel consensus définissant la dose à administrer mais par extrapolation des données connues chez l'adulte, certains cliniciens se basent sur un apport de 50 unités/kg. Cependant, l'intérêt de cette supplémentation est relativement controversé. En effet, dans certains pays, les recommandations d'usage contre-indiquent l'utilisation des plasmas frais congelés chez les nouveau-nés. C'est notamment le cas en France, où le rapport bénéfice/risque n'est pas en faveur de cette thérapeutique, car le risque de thrombose est retenu comme prédominant. (14)(56)(86)(87)

Plus récemment, une nouvelle stratégie de prise en charge est en train de se développer. Elle consiste en l'administration du facteur de coagulation recombinant VIIa (rFVIIa) dans le traitement des formes sévères de la maladie hémorragique du nouveau-né. Plusieurs cas cliniques ont pu être décrits dans la littérature. C'est le cas, entre autres, de deux enfants américains présentant des hémorragies intracrâniennes sévères apparues lors de leur 5^{ème} semaine de vie. Il a été administré à l'un d'entre eux 100 µg/kg de rFVIIa permettant alors une prise en charge opératoire (craniotomie pariétale) extrêmement rapide (dans les 20 minutes post-prises en charge hospitalière). Chez le second enfant, une dose de 90 µg/kg de rFVIIa a été administrée afin de permettre la pose d'un cathéter intravasculaire en urgence. Il semblerait que cette nouvelle stratégie thérapeutique soit relativement efficace ; cependant, il est difficile d'évaluer sa réelle efficacité car celle-ci est systématiquement couplée aux méthodes vues précédemment. Il en est de même pour ses effets indésirables difficilement mis en évidence à cause du nombre de cas peu important de maladie hémorragique du nouveau-né. Pour terminer, soulignons que la Food and Drug Administration a tout de même retenu l'administration de rFVIIa comme méthode de prise en charge applicable dans les formes sévères de la maladie hémorragique du nouveau-né et dans d'autres pathologies hématologiques comme l'hémophilie ou les déficits en facteurs de coagulation. (14)(56)(85)(88)

Les recommandations de prise en charge soulignent également la notion suivante : « en cas de suspicion de maladie hémorragique sévère du nouveau-né par carence en vitamine K, une injection intraveineuse de vitamine K doit être administrée en attendant la préparation des produits sanguins, et avant même d'avoir à disposition les résultats biologiques confirmant le diagnostic ». Cela justifie donc l'intérêt de s'occuper, le plus précocement possible, du nouveau-né afin de maximiser ses chances de survie et de minimiser la gravité des séquelles possibles. Les similitudes de la symptomatologie clinique entre la maladie hémorragique du nouveau-né et la coagulation intravasculaire disséminée sont importantes. Néanmoins, en cas de doute dans le diagnostic de l'une ou l'autre de ces pathologies ou face à des valeurs élevées de produits de dégradation de la fibrine ou encore face à des valeurs anormales de plaquettes et de fibrinogène, l'administration de vitamine K ne doit pas être différée. Cela n'impactera pas le diagnostic réel de la pathologie ; en effet la prothrombine non carboxylée (marqueur spécifique de la maladie hémorragique du nouveau-né) peut être détectée dans le sang plusieurs heures après la correction de la carence vitaminique. De même, l'utilisation de vitamine K1 chez le nouveau-né est dénuée de toute

toxicité potentielle. Contrairement à certaines idées reçues, les syndromes d'anémie hémolytique et d'hyperbilirubinémie ne sont pas retrouvés en cas d'administration de vitamine K1 aux doses de 15 à 25 mg. En cas de doute, l'administration de vitamine K1 chez un nourrisson présentant des troubles sévères de coagulation et des signes hémorragiques doit être réalisée, et ce le plus précocement possible. (14)(57)(89)(90)

Pour terminer, il est important de souligner qu'une fois le trouble de coagulation traité, le transfert en service de soins intensifs est nécessaire. Une surveillance étroite de l'enfant est alors établie, et en particulier, en ce qui concerne son hypertension intracrânienne. Une évaluation neurochirurgicale est souvent essentielle et la décompression chirurgicale de l'hypertension intracrânienne est obligatoire. A plus long terme, des évaluations neurologiques sont régulièrement réalisées. L'entourage de l'enfant et celui-ci sont orientés vers des équipes spécialisées pour essayer de réduire au maximum les atteintes séquellaires pouvant survenir. Une physiothérapie précoce et sur le long terme semble être intéressante pour minimiser la spasticité et conserver certaines fonctions physiologiques. De même, une équipe de nutritionnistes peut accompagner la famille en cas de troubles de la déglutition. (56)(81)

II. Généralités concernant la vitamine K

II.1. Rappels historiques

La découverte de la vitamine K a eu lieu durant la première moitié du XX^{ème} siècle, à l'issue de nombreuses années de recherches débutées à partir de 1920. Elle a résulté d'une collaboration étroite entre de nombreux chercheurs de l'époque, notamment Carl Peter Henrik Dam (1895-1976) et son confrère Edward Adelbert Doisy (1893-1986). Ils partageront même, en 1943, le prix Nobel de physiologie ou médecine : le premier le recevant pour la découverte de la vitamine K et le second pour la découverte de sa nature chimique. (91)

Carl Peter Henrik Dam était un biochimiste danois, né à Copenhague en février 1895. A partir de 1929, il s'est particulièrement intéressé au métabolisme du cholestérol et a entrepris des études expérimentales sur des poussins, soumis à un régime alimentaire strict : pauvre en lipides et en cholestérol. Il a alors constaté l'apparition de signes hémorragiques ainsi qu'un défaut de coagulation. La première hypothèse qui a été retenue pour expliquer la survenue de ces défauts de coagulation fut la carence en vitamine C. Cependant, des recherches plus poussées ont démontré que les taux sériques en vitamines connues à l'époque (A, C, D et E) et en cholestérol étaient tout à fait normaux. En faisant varier plusieurs sources alimentaires dans ce régime alimentaire, il a démontré qu'une supplémentation des rations des poussins en graines de chanvre, empêchait la survenue de ces saignements. En 1934 et avec la collaboration de Schonheyder, les études se sont alors tournées vers les particulières propriétés de ces graines de chanvre et ont permis l'identification d'un tout nouveau facteur. Le biochimiste danois décida de le nommer vitamine K pour « vitamin coagulation K » (« K » pour la première lettre du mot allemand « Koagulation »). Dam a prouvé, par la suite, que cette vitamine était produite de manière assez importante, non seulement par le règne végétal, mais aussi par le règne animal et en particulier au niveau hépatique. Dam et son nouvel homologue américain Almquist poussèrent les recherches encore plus loin, et démontrèrent que cette substance était également synthétisée par certaines bactéries intestinales. Bien que le processus de coagulation ne fût pas entièrement connu à l'époque, Dam réussit à en déduire que la vitamine K jouait un rôle primordial dans l'élaboration du fibrinogène. En collaboration avec le chimiste suisse Karrer, il s'intéressa par la suite à la nature de la vitamine K. Pour cela, il réalisa son extraction à partir d'huile de luzerne (connue pour être particulièrement riche en vitamine K). Mais, ce n'est qu'en 1943 et à la suite de la mise en commun de ses travaux avec ceux du biochimiste Edward A. Doisy, que les deux scientifiques arrivèrent enfin à isoler, déterminer la structure moléculaire de la vitamine K et à la produire de manière synthétique. (4)(91)(92)(93)

En fait, Edward A. Doisy, biochimiste né en novembre 1893 aux Etats-Unis, fut le premier à réellement extraire la vitamine K, à partir de graines de luzerne (vitamine K1) et de farine de poisson (vitamine K2). Il a ensuite caractérisé ces dernières en démontrant des analogies structurales entre les différents types de vitamine K et les dérivés de naphthoquinones. Il définit alors la vitamine K1 ou phylloquinone comme étant la 2-méthyl-3-phytyl-1,4-naphthoquinone et la vitamine K2 ou ménaquinone comme étant la 2-méthyl-3-(all

trans-farnésylgéranylgeranyl)-1,4-naphtoquinone. Enfin, il ira même encore plus loin en arrivant à synthétiser lui-même ces composés dans son laboratoire. (91)(92)(93)

Dans les années suivantes, les recherches concernant la vitamine K se sont poursuivies. Dam et ses équipes ont alors démontré que des carences en vitamine K, survenant dans certaines maladies intestinales, étaient impliquées dans des maladies hémorragiques, et ce en particulier chez les nouveau-nés. Depuis, les avancées médicales et scientifiques à ce sujet ont été nombreuses et malheureusement, il est impossible de toutes les recenser ici...

II.2. Les différentes formes de vitamine K

L'appellation vitamine K est un terme global qui définit un ensemble de composés liposolubles. En effet, ce terme désigne de manière générale l'ensemble des composés qui dérivent d'une structure commune : la naphtoquinone. (92)(94)(95)(96)

Les différentes formes existantes de vitamine K sont, donc, des naphtoquinones substituées en position 2 par un méthyl et par une chaîne polyisoprénique en position 3. Le cycle 2-méthyl-1,4-naphtoquinone est, de ce fait, un cycle commun et systématiquement retrouvé chez l'ensemble des vitamines K. Ce qui les différencie cependant, ce sont les particularités propres de la chaîne latérale retrouvée au niveau du carbone 3 (C3). En fonction de la longueur et de la conformation de cette chaîne polyisoprénique, sont définis deux grands types de vitamines K naturelles (K1 et K2) ainsi qu'une troisième forme uniquement d'origine synthétique. (92)(94)(95)(96)

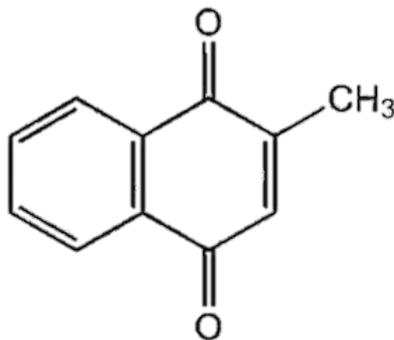


Figure 9 : Noyau commun des différentes formes de vitamine K : cycle 2-méthyl-1,4-naphtoquinone

La présence d'un noyau commun confère des propriétés physico-chimiques similaires aux différentes formes de vitamine K. Cependant, de par leurs conformations spatiales différentes, les propriétés physiologiques de ces dernières (absorption, distribution) diffèrent pour chacune d'entre elles. Cela s'explique notamment par des caractéristiques de lipophilie variant selon la longueur de leur chaîne latérale. (92)(94)(95)(96)

II.2.1. La vitamine K1 (phylloquinone)

La première forme de vitamine K que nous allons décrire est la forme K1. Cette dernière, également désignée sous le terme phylloquinone, présente une origine naturelle et

plus précisément végétale. La formule brute de la vitamine K1 est la suivante : $C_{31}H_{46}O_2$. (92)(94)(95)(96)

Egalement désignée par le terme phylloquinone, elle correspond en réalité à la 2-méthyl-3-phytyl-1,4-naphthoquinone. Ce qui la caractérise et la différencie des autres formes de vitamine K est notamment sa chaîne phytyl en position 3. Cette dernière est constituée de 4 unités isopréniques, elle compte donc 20 carbones et une seule double liaison. (94)

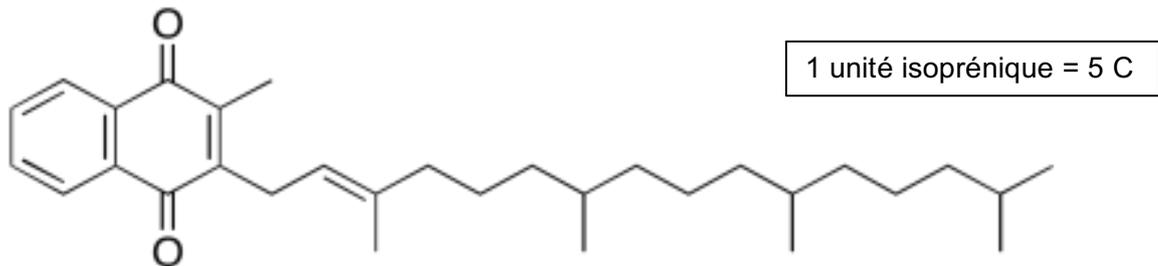


Figure 10 : Vitamine K1 : phylloquinone : 2-méthyl-3-phytyl-1,4-naphthoquinone

Retenons également que cette forme de vitamine K, retrouvée naturellement dans certaines plantes, se présente essentiellement sous sa conformation *trans*, alors que celle retrouvée dans certains compléments alimentaires est sous la forme de son isomère *cis*. Cependant, seule la forme *trans* est active. Son extraction peut se faire en isolant sa forme oxydée (naphthoquinone), réduite (naphthoquinol) ou encore époxyde (vitamine K1 2,3 époxyde). (94)

II.2.2. La vitamine K2 (ménaquinone)

La seconde forme de vitamine K est la forme K2. Egalement d'origine naturelle et plus précisément issue du règne animal, elle peut aussi être désignée sous une autre appellation : ménaquinone. La formule brute de la vitamine K2 est la suivante : $C_{41}H_{56}O_2$. (92)(94)(95)(96)

En réalité, le terme de ménaquinone ne devrait pas être employé au singulier. En effet, il existe plusieurs formes et séries de ménaquinones qui diffèrent en fonction de la longueur de leur chaîne latérale isoprénique. Soulignons également que cette dernière est insaturée et peut être constituée de 4 à 14 unités isopréniques. Cette particularité conditionne, bien évidemment, la nomenclature qui se base donc sur le nombre d'unités isoprènes. Ainsi, les ménaquinones peuvent être désignées sous les variantes suivantes : K2(m) ou MK-n.

- K2 (m) : m correspondant au nombre de carbones constituant la chaîne insaturée polyisoprénique
- MK-n : n correspondant au nombre d'unités isopréniques constituant la chaîne latérale

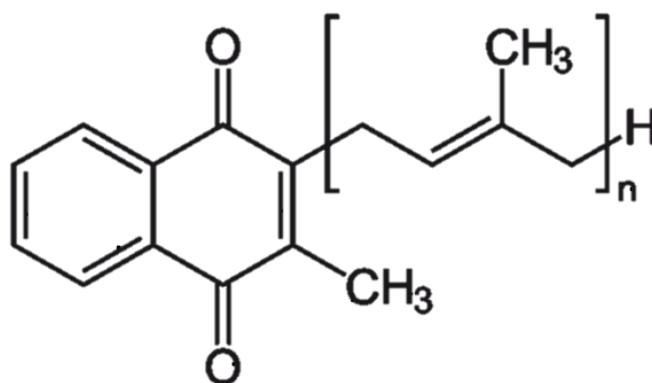


Figure 11 : Vitamine K2 : ménaquinone : 2-méthyl-3-multiprenyl-1,4-naphthoquinone

A ce jour, sont identifiées 14 ménaquinones : MK-1 à MK-14. Les formes MK-4 et MK-7 semblent être les formes dotées des propriétés thérapeutiques les plus intéressantes. Cela s'explique notamment par la longue demi-vie de la forme MK-7 (72 heures) qui lui est conférée par sa longue chaîne latérale polyisoprénique (transport assuré par des lipoprotéines de basse densité). (97)

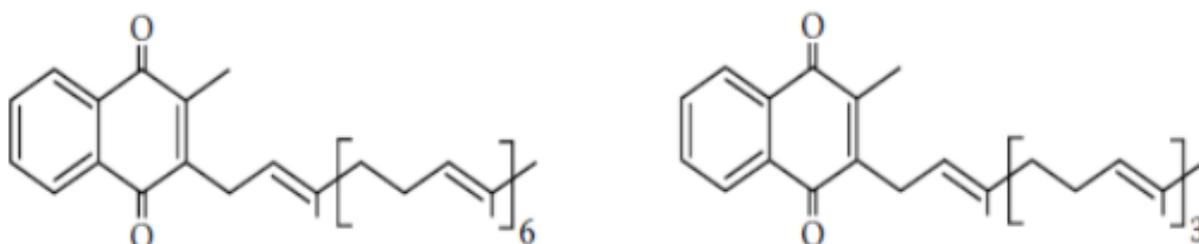


Figure 12 : Ménaquinone MK-7 et Ménaquinone MK-4

Pour terminer, soulignons que les ménaquinones, produites par la flore intestinale et par certaines espèces bactériennes, présentent la caractéristique d'avoir une ou plusieurs insaturations des liaisons carbonées (position 2 et 6). Elles sont alors retrouvées sous une configuration *trans*. (94)

II.2.3. La vitamine K3 (ménadione)

La dernière forme de vitamine K est la vitamine K3. A la différence de la vitamine K1 et K2, celle-ci ne présente pas une origine naturelle. En effet, elle est uniquement obtenue par synthèse. La nomenclature la désigne plus simplement avec les termes de 2-méthyl-1,4-naphthoquinone ou encore de ménadione. La formule brute de la vitamine K3 est la suivante : $C_{11}H_8O_2$. (92)(94)(95)(96)

A la différence des deux premières vitamines décrites ci-dessus, la ménadione ne présente pas naturellement de chaîne isoprénique. L'activité vitamine K est obtenue uniquement chez les vertébrés qui, après l'avoir absorbée, ont la capacité de venir greffer au

niveau du carbone 3 une chaîne géranylgeranyl. Ainsi, la ménadione est convertie en ménaquinone 4 (MK-4). La vitamine K3 correspond donc en réalité à une pro-vitamine. (94)

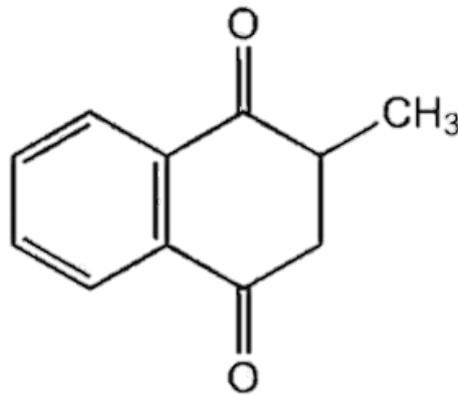


Figure 13 : Vitamine K3 : ménadione : 2-méthyl -1,4-naphthoquinone

II.3. Vitamine K et coagulation

L'implication de la vitamine K dans le processus de coagulation est fondamentale. C'est notamment à la suite de désordres hématologiques et plus précisément hémorragiques que les chercheurs de l'époque ont réussi à identifier la vitamine K. Au-delà de ses nombreuses autres propriétés que nous aborderons ultérieurement, nous allons ici nous intéresser à son rôle dans le processus de coagulation. Pour aller plus loin, nous décrirons également son cycle ainsi que les liens étroits qui unissent la vitamine K, la gamma-carboxylase et les différentes protéines vitamine K-dépendantes (PVKD).

II.3.1. Implication de la vitamine K dans le processus de coagulation

La vitamine K joue un rôle primordial dans le processus de coagulation. Elle est indispensable au maintien d'une hémostase normale. En effet, elle est essentielle à la modulation fonctionnelle des protéines vitamine K-dépendantes. Ces dernières entrent en jeu dans de nombreux processus physiologiques et en particulier, dans celui de la coagulation. (12)(98)(99)(100)

En réalité, la vitamine K n'est pas la forme réellement active et fonctionnelle... Il s'agit d'un précurseur, apporté entre autres par l'alimentation, qui va subir une réaction de réduction. Elle sera alors réduite en hydroquinone (KH₂). En effet, c'est l'hydroquinone qui jouera le rôle indispensable de cosubstrat enzymatique dans le processus de coagulation. Celui-ci est indispensable, en plus du dioxyde de carbone (CO₂) et de l'oxygène (O₂), à la réaction de gamma-carboxylation des protéines vitamine K-dépendantes. Il s'agit d'une étape post-traductionnelle indispensable à leurs activités. (12)(98)(99)(100)

Ainsi, la vitamine K peut être assimilée à un acteur essentiel au processus de coagulation. Elle nécessite une enzyme particulière, la gamma-glutamyl-carboxylase qui permet la carboxylation en gamma des résidus acides glutamiques (Glu). Plus simplement, il s'agit de la réaction chimique permettant la formation de composés acides gamma-carboxy-

glutamiques (Gla). Dotées de résidus « Gla » au sein de leur conformation, les protéines vitamine K-dépendantes pourront se lier aux ions calcium, facilitant ainsi les interactions de ces derniers avec les surfaces chargées négativement. Ainsi, la liaison aux phospholipides anioniques retrouvés à la surface des membranes cellulaires des protéines de la coagulation est possible. Le phénomène de coagulation peut donc avoir lieu. Précisons enfin que l'ensemble de ces réactions se déroule au niveau du réticulum endoplasmique des hépatocytes... (12)(98)(99)(100)

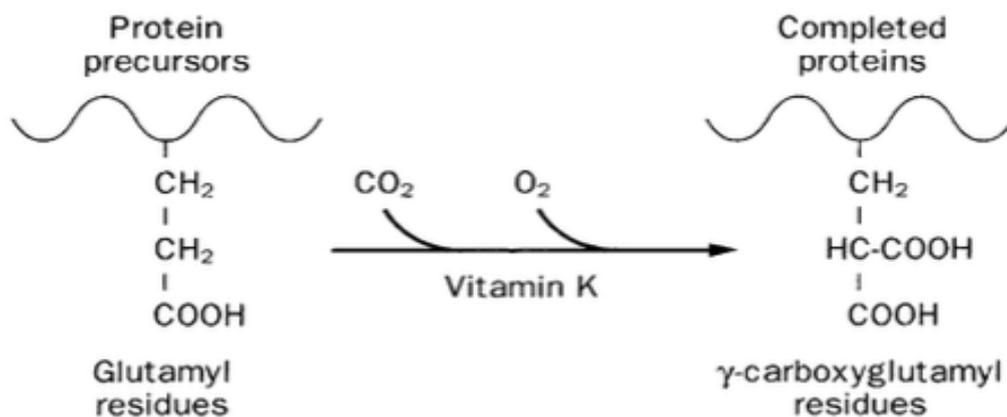


Figure 14 : Réaction de gamma-carboxylation de protéines vitamine K-dépendantes (12)

A l'inverse, en cas d'hypovitaminose K, la vitamine K ne peut assurer son rôle de cosubstrat enzymatique à la réaction de gamma-carboxylation. Les protéines vitamine K-dépendantes, en particulier celles essentielles au processus de coagulation, se retrouvent donc sous forme inactive. Leurs résidus glutamates (Glu) n'ont pas pu être transformés en acide gamma-carboxy-glutamique (Gla). Un défaut de coagulation a donc lieu, ce qui peut donc majorer le risque hémorragique chez le nouveau-né (Cf. partie I.4). En l'absence de vitamine K ou suite à l'action pharmacologique de certains médicaments anticoagulants anti-vitamine K, la carboxylation des protéines précurseurs est incomplète. Ces dernières sont donc sécrétées (par le foie) et retrouvées au niveau plasmatique sous forme non-carboxylée. Elles sont alors désignées sous le terme Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonism (PIVKA's) et sont, par conséquent, dotées de propriétés physiologiques moindres. De même, des études récentes ont pu démontrer que ce déficit, bien qu'essentiellement fonctionnel, pouvait être, à un degré moindre mais notable, également quantitatif. (12)(98-101)

II.3.2. Le cycle de la vitamine K

Le rôle primordial de la vitamine K est donc d'assurer la fonction de cosubstrat à la réaction de gamma-carboxylation des protéines vitamine K-dépendantes. Cette réaction est, en réalité, au cœur même d'un ensemble de réactions chimiques de ce type. L'enzyme clef, ici impliquée, est la gamma-glutamyl carboxylase. Elle est directement liée à une voie de récupération de la vitamine K connue sous le nom de : cycle de la vitamine K (Vitamin K Epoxide Cycle). En effet, cette réaction de carboxylation nécessite le bon fonctionnement du

cycle de récupération de la vitamine K afin d'assurer un déroulement optimal du processus de coagulation.

Comme brièvement abordé précédemment, la vitamine K n'est pas réellement le cofacteur enzymatique indispensable à l'activation de la gamma-glutamyl carboxylase. En effet, il s'agit en réalité de sa forme réduite désignée sous le terme d'hydroquinone (KH₂). Il est donc important de désigner la vitamine K comme étant un cosubstrat et non comme un cofacteur enzymatique. Cette réaction de réduction semble faire intervenir un complexe enzymatique désigné sous l'appellation « Complexe Vitamine K Epoxyde Réductase » (VKOR) ou plus simplement vitamine K réductase. Parallèlement à cela, une transformation de NAD(P)H en NAD(P) est induite. Pour information, si la prise de certains anticoagulants vient bloquer l'enzyme VKOR (par exemple la warfarine), alors une enzyme de secours prend le relais pour assurer la réaction de réduction. Il s'agit de l'enzyme Dt-diaphorase.

Une fois l'hydroquinone (KH₂) disponible, elle joue pleinement son rôle de cofacteur enzymatique à la réaction de gamma-carboxylation induite par l'activation de la gamma-glutamyl carboxylase. Parallèlement à l'activation des peptides des protéines vitamine K-dépendantes, la forme réduite de la vitamine K (KH₂) est convertie sous forme époxyde (KO). On parle de phénomène d'oxydation avec formation de la vitamine K-2,3-époxyde.

Enfin, soulignons que cette forme époxyde (KO) est recyclée pour donner à nouveau de la vitamine K. Ainsi, une nouvelle activation de ces réactions est possible. Tout ceci est indispensable au maintien d'un bon fonctionnement de notre système de coagulation. L'enzyme impliquée dans cette réaction est la vitamine K réductase. Plus précisément, il s'agit d'une sous-unité bien particulière du complexe enzymatique vitamine K époxyde réductase (VKORC1) puisqu'il s'agit de la forme dithiol dépendante (dithiol-(SH)₂ -> dithiol-S₂). (100-103)

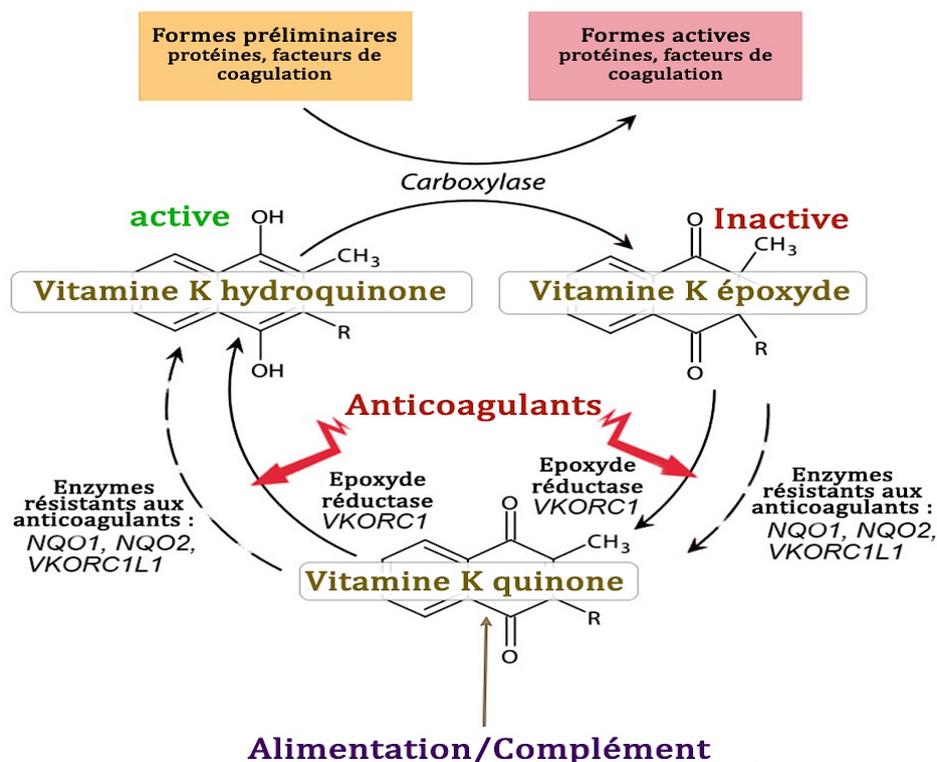


Figure 15 : Cycle de la vitamine K (103)

II.3.3. La gamma-glutamyl carboxylase, une enzyme clef

L'enzyme clef, permettant le bon maintien de notre hémostasie et de nos processus de coagulation, est la gamma-glutamyl carboxylase. Elle peut être plus simplement désignée sous le terme de carboxylase.

Il s'agit d'une enzyme de 94 kDa et composée de 758 acides aminés. Cette glycoprotéine membranaire présente un pont disulfure entre les acides aminés 99 et 450. Son gène codant comprend 15 exons. Il s'étend sur 13kb et s'exprime au niveau du bras court du chromosome 2. Dans certains cas rares, des mutations de ce gène codant peuvent survenir, ce qui induit des anomalies congénitales et des déficits de coagulation. Ce sont essentiellement des cas rapportés à l'état homozygote ou hétérozygote et responsables de syndrome hémorragique survenant dès les premiers mois de vie (Cf. partie I.4.3 : autres causes de la maladie hémorragique du nouveau-né). (100)(102)(104)

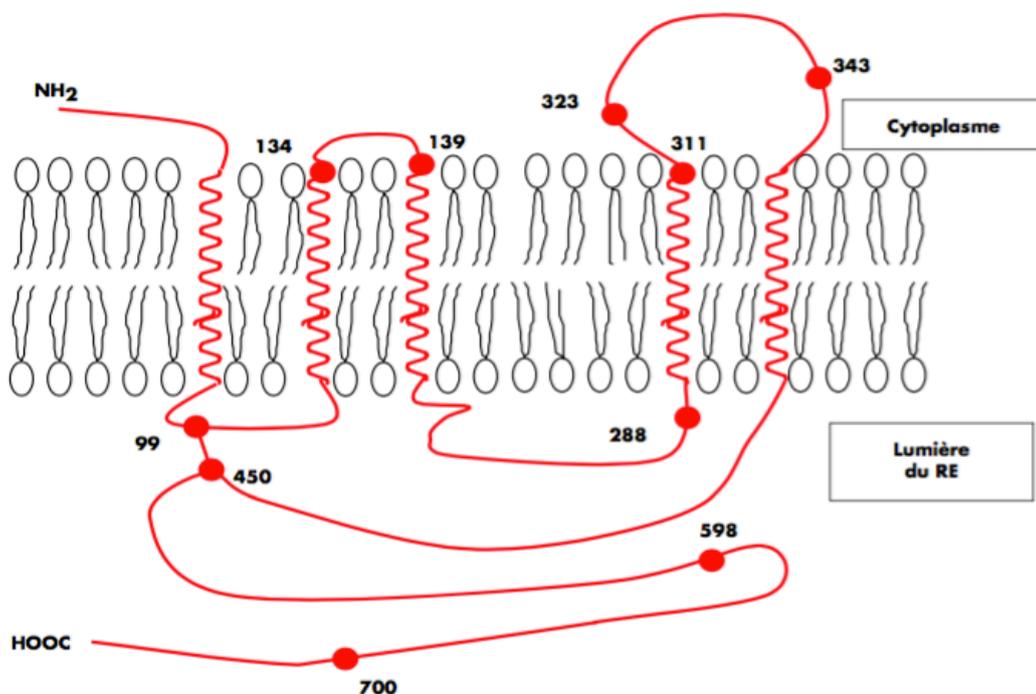


Figure 16 : Schéma de la structure de la gamma-glutamyl carboxylase RE : réticulum endoplasmique. Les cercles noirs représentent des cystéines. L'enzyme comprendrait 5 à 7 domaines transmembranaires. (100)

Bien que dotée d'un rôle indispensable au processus de coagulation, les propriétés physiologiques de la gamma-glutamyl carboxylase n'ont été découvertes qu'en 1975. Sa fonction est d'induire une activation des protéines vitamine K-dépendantes. Pour cela, elle est responsable d'un phénomène de carboxylation permettant la transformation de résidus glutamates (Glu) des protéines vitamine K-dépendantes en résidus acides gamma-carboxy-glutamiques (Gla). De même, les relations structures-fonctions de cette enzyme n'ont été découvertes que récemment. (100)(102)(104)

Soulignons que toutes les protéines vitamine K-dépendantes présentent une séquence homologue de 18 acides aminés dont 3 séquences quasi-systématiquement retrouvées. On parle alors de propeptide (PRO). Ce dernier est toujours contigu au domaine Gla et constitue donc, un site de liaison privilégié pour la gamma-glutamyl carboxylase. On

peut également désigner cela sous le terme d'activateur allostérique de l'enzyme. Il semblerait qu'un second point de fixation entre les protéines vitamine K-dépendantes et la gamma-carboxy glutamase existe. Bien que cette affinité entre la partie propeptide de la protéine et son site de fixation enzymatique soit importante, des variations sont notables entre les différentes protéines vitamine K-dépendantes. Par exemple, le propeptide du facteur de coagulation X semble avoir une affinité pour la carboxylase 100 fois supérieure à celle du facteur II. Cette notion est importante à retenir car l'affinité de la gamma-glutamyl carboxylase pour le propeptide pourrait moduler l'activité de l'enzyme. L'hypothèse alors formulée pour justifier cela, est que plus la liaison de l'enzyme pour le propeptide est importante, plus le « turn-over » des molécules à gamma-carboxyler est lent. (100)(102)(104)

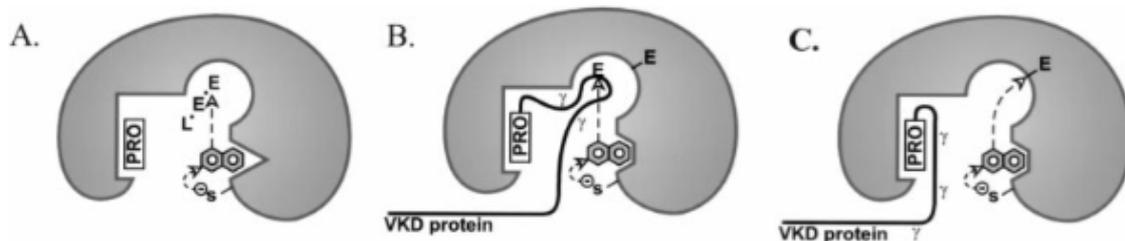


Figure 17 : Schéma illustrant le site actif de la carboxylase, fixation et liaison covalente d'une protéine vitamine K-dépendante via son propeptide (PRO) et son second site de fixation (E) sur l'enzyme. En C la réaction de carboxylation est terminée. (104)

Lors de ce processus de gamma-carboxylation, la forme réduite de vitamine K (KH_2) se lie également à l'enzyme carboxylase mais selon son propre site de fixation. On estime qu'une molécule d'hydroquinone est nécessaire pour la carboxylation d'un résidu glutamate (Glu). (100)(102)(104)

Une fois la réaction de carboxylation terminée, des protéines « chaperonnes » et des récepteurs « cargos » viennent contrôler la qualité de la réaction. Les protéines sont ensuite sécrétées vers l'appareil de Golgi pour finir leur maturation post-traductionnelle. Durant cette dernière étape, un certain nombre de phénomènes interviennent dont le clivage du propeptide (d'autres réactions seraient également à décrire, mais retenons simplement qu'elles sont toutes indispensables à la bonne maturation des protéines). (100)(102)(104)

II.3.4. Protéines vitamine K-dépendantes (PVKD)

Les protéines vitamine K-dépendantes sont dotées de propriétés physiologiques indispensables et de nature variée. En effet, elles ont des fonctions diverses et certaines d'entre elles jouent notamment un rôle primordial dans le processus de coagulation.

Avant de les citer et de les énumérer en détail, il est important de souligner que ces dernières sont retrouvées sous forme inactive, dans notre organisme. En effet, comme vu précédemment, elles nécessitent une carboxylation de leurs résidus acides glutamiques en résidus acides gamma-carboxyles glutamiques. Cette modulation fonctionnelle est assurée

par la gamma-glutamyl carboxylase et n'est possible qu'en présence de vitamine K (plus précisément de sa forme réduite hydroquinone).

A ce jour, un certain nombre de protéines vitamine K-dépendantes ont pu être identifiées. De même, les maints travaux de recherches, encore en cours aujourd'hui, nous permettent d'identifier et de mieux comprendre leurs diverses fonctions. Parmi les protéines vitamine K-dépendantes actuellement connues, nous pouvons citer : (99)(100)

- Des protéines impliquées dans le système de coagulation : on parle de facteurs procoagulants (II, VII, IX et X) ou inhibiteurs (protéine C, S et Z).
- Des protéines du métabolisme osseux : ostéocalcine, protéine Gla de la matrice (MGP).
- Une protéine impliquée dans le contrôle de la prolifération cellulaire : Gas 6.
- Deux protéines riches en proline : PRGP1 et PRGP2.
- Deux protéines transmembranaires qui sembleraient avoir un rôle particulier dans les voies de transduction du signal : TMG3 et TMG4.

La diversité de ces protéines nous permet de comprendre aisément que leurs synthèses ne se limitent pas uniquement à une production hépatique. En effet, elles présentent des origines extrêmement variées : rein, cerveau, cœur, poumons, pancréas, rate, organes génitaux, placenta, cellules endothéliales, cellules osseuses, cellules musculaires, cellules nerveuses, cellules rétinienne sont quelques-unes des nombreuses sources potentielles de ces protéines vitamine K-dépendantes. (99)(100)

Les protéines vitamine K-dépendantes qui nous intéressent particulièrement dans ce travail sur la maladie hémorragique du nouveau-né, sont celles impliquées dans le processus de coagulation.

- Les protéines vitamine K-dépendantes de notre système de coagulation

A ce jour, sont recensées 7 protéines. 4 sont procoagulantes : les facteurs II (prothrombine), VII, IX et X ; alors que 2 ont un effet anticoagulant : les protéines C et S. Enfin, la fonction d'une dernière protéine n'est pas encore clairement élucidée aujourd'hui. Cette dernière, désignée sous le terme de protéine Z, semblerait ne pas être dotée d'effet cellulaire et jouerait uniquement le rôle de cofacteur dans l'inhibition de la protéine de coagulation Xa. (99)(100)

Ces protéines sont en réalité des glycoprotéines, synthétisées au niveau hépatique. Elles présenteraient un poids moléculaire variant entre 45 000 et 72 000 Da. Cependant, la protéine S semble être une exception puisque cette dernière serait également sécrétée dans d'autres organes et tout particulièrement au niveau de la matrice osseuse. (99)

Elles présentent également une homologie structurale. Un peptide signal (nécessaire à la translocation de la protéine dans le réticulum endoplasmique), un propeptide (nécessaire à la fixation de la protéine sur la carboxylase), un domaine Gla, un domaine facteur de croissance (domaine Kringle), et enfin un domaine sérine protéase sont systématiquement retrouvés chez l'ensemble de ces protéines de coagulation. Concernant le domaine Gla, il est constitué de 10 à 12 résidus dont 9 sont communs à l'ensemble de ces protéines. Une fois carboxylé, il leur confère la possibilité de se fixer sur la surface

phospholipidique chargée négativement des plaquettes et des cellules endothéliales grâce à ses ions calcium. Il est même supposé qu'il existe une relation de proportionnalité entre le degré de coagulation mis en jeu et le degré de carboxylation. (99)

○ Les protéines procoagulantes : facteurs de coagulation II, VII, IX et X

Ces protéines de coagulation sont particulièrement bien connues. En effet, elles jouent un rôle essentiel dans le processus de coagulation visant à la formation de fibrine. Au cours de cette cascade de réactions, une étape est primordiale. Il s'agit de la formation de thrombine à partir de son précurseur, la prothrombine (facteur II). Cette étape nécessite l'activation du facteur de coagulation X. Ce dernier est lui-même activé par les protéines de coagulation VII et IX selon les voies extrinsèque et intrinsèque de la coagulation. (99)(100)(105)

○ Les protéines inhibitrices de la coagulation : protéines C et S

Contrairement aux protéines procoagulantes vues ci-dessus, les protéines C et S ont pour fonction d'inhiber la cascade de coagulation. La glycoprotéine C, formée de 11 résidus Gla, a pour rôle d'empêcher l'activation des facteurs de coagulation V et VIII, venant ainsi enrayer la cascade de coagulation. Soulignons que pour assurer une régulation de cette dernière et ainsi éviter une hypercoagulation physiologique, la protéine C est la première protéine activée par la thrombine. Elle est donc la première à se fixer sur son récepteur de surface désignée alors sous le terme de « thrombomodulin receptor ». La protéine C joue donc un rôle fibrinolytique. Concernant la protéine S, celle-ci joue le rôle de cofacteur activateur de la protéine C. Il s'agit aussi d'une glycoprotéine, formée de 10 résidus Gla, et qui possède de nombreuses autres fonctions physiologiques, en particulier dans la résorption osseuse et dans l'inhibition du système complément. (99)(100)(105)

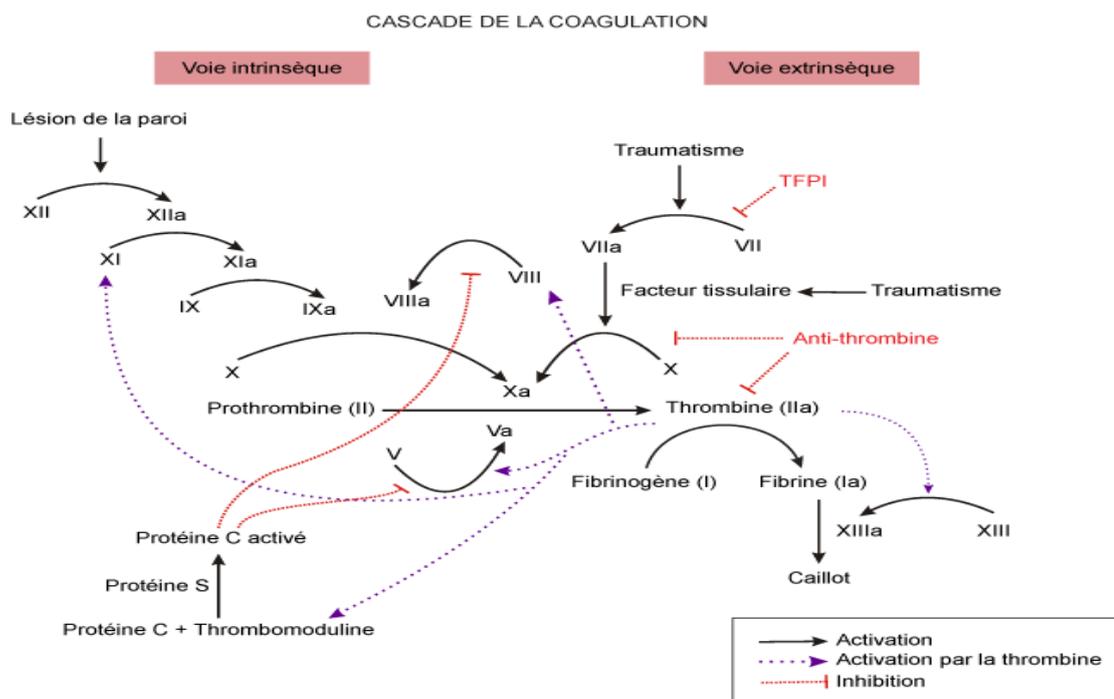


Figure 18 : Schéma illustrant la cascade de coagulation (105)

II.4. Les différentes sources de vitamine K et ses besoins pour l'homme

Il existe différentes formes de vitamine K et donc, de nombreuses sources possibles pour ces dernières. De par son implication et son rôle primordial dans le processus de coagulation, il est aisé de comprendre que la vitamine K est indispensable à l'homme. De ce fait, il est important de connaître les différentes sources de vitamine K, de quantifier ses apports et ce, notamment, en fonction de ses propriétés d'absorption et de métabolisme afin d'assurer une biodisponibilité la plus proche possible des valeurs de références nutritionnelles conseillées.

II.4.1. Les sources alimentaires de la vitamine K

Il existe différentes sources de vitamine K, mais il est important de retenir que la principale d'entre elles est l'alimentation. En effet, même si des réserves peuvent être mises en place et stockées dans notre organisme, l'alimentation est la seule source d'apport en vitamine K, permettant de répondre à nos besoins. Plus précisément, la forme K1 : phylloquinone est la forme la plus facilement consommable. Celle-ci, préférentiellement d'origine végétale, est retrouvée non seulement, dans les légumes verts, mais aussi dans certaines huiles végétales, fruits, graines et produits laitiers. La connaissance de ces potentielles sources est ancienne. Cependant, ce n'est qu'à partir des années 1980 et avec le développement de la chromatographie liquide haute performance, que les teneurs en vitamine K de ces sources ont pu être déterminées. Les travaux mis en place par Sarah L. Booth en 2012, ont visé à recenser et quantifier les principales sources de vitamine K dans l'alimentation en faisant la synthèse des principales études menées à ce sujet. En plus de la phylloquinone, Sarah L. Booth précise que deux autres formes de vitamine K peuvent être retrouvées dans l'alimentation : la 2,3-dihydrophylloquinone (forme hydrogénée de la phylloquinone retrouvée dans certains produits industriels) et certaines vitamines K2 (ménaquinones).

- Vitamine K1 : phylloquinone

Cette forme alimentaire et majoritaire de vitamine K est présente dans toutes les plantes capables d'assurer le processus de photosynthèse. Les diverses études visant à quantifier sa teneur dans différents aliments démontrent que les concentrations les plus importantes en phylloquinone concernent les légumes verts à feuilles. La consommation de ces derniers assure presque 60 % des apports totaux en phylloquinone. Les choux et les épinards sont les légumes présentant les plus fortes teneurs (selon le département de l'agriculture des Etats-Unis (USDA) et sa Nutrient Database for Standard Reference : épinard, chou, salade verte = 300 µg de K1/100 g ; brocolis, chou de Bruxelles, laitue = 100-200 µg de K1/100 g). Cela peut être notamment attribuable à leur forte concentration en chlorophylle, et donc à une activité photosynthétique plus importante. Ainsi, les légumineuses présentant des feuilles sombres sont plus aptes à détenir des concentrations notables en phylloquinone.

Mais, cette forme de vitamine K n'est pas uniquement retrouvée dans les légumes verts à feuilles. En effet, d'autres sources existent comme les huiles végétales : huile de soja, huile de colza, huile à base de graines de canola ou de coton, huile d'olive et les margarines et vinaigrettes qui peuvent en dériver (selon USDANDSR = 50-100 µg de K1/100 g).

De même, il est possible d'en retrouver dans le lait de vache, où les concentrations peuvent atteindre 2 à 3 fois celles contenues dans le lait maternel. En effet, les teneurs retrouvées dans ce dernier y sont particulièrement faibles, et généralement inférieures à 20 µg/L. Parfois, elles sont même inférieures à 5 µg/L. Dans les laits maternisés, les teneurs sont bien plus importantes, et sont de l'ordre de 50 µg/L. (30)(101)(106-108)

- 2,3-dihydrophyloquinone : forme hydrogénée de la phyloquinone

Concernant la 2,3-dihydrophyloquinone, il s'agit d'une forme de vitamine K synthétisée par hydrogénation des huiles végétales. Elle est notamment retrouvée dans les produits issus de l'alimentation industrielle pour des raisons de conservation. En effet, au travers de ce procédé, il est possible d'augmenter la durée de conservation de certains produits. Cela concerne essentiellement des aliments congelés ou retrouvés dans certains fast-food (frites, sandwichs, donuts, poissons panés, nuggets congelés où les teneurs peuvent parfois être importantes = 40-80 µg/100 g). On parle alors d'acide gras *trans*. Soulignons cependant que les nouvelles recommandations visant à améliorer notre alimentation quotidienne tendent, progressivement à faire disparaître ce genre de procédés. (107)(108)

- Vitamines K2 : ménaquinones

Diverses formes de vitamine K2 ou ménaquinones peuvent aussi être retrouvées dans certains de nos aliments. Bien qu'essentiellement issues d'une production bactérienne, certaines ménaquinones, et plus précisément les formes MK-4, MK-5, MK-6, MK-7, MK-8 et MK-9, présentent des teneurs quantifiables dans certains aliments. Elles sont essentiellement retrouvées dans les aliments fermentescibles comme le fromage (MK-8 et MK-9), dans le natto (MK-7) (spécialité asiatique), ou encore dans le foie de certains animaux.

Concernant la proportionnalité des apports alimentaires en vitamine K, 90 % concerneraient un apport de vitamine K1. Les 10 % restants se partageraient entre les vitamines MK-4 (2,5 %) et l'ensemble des vitamines variant entre MK-5 et MK-9 (7,5 %). Les fromages occidentaux contiendraient 10 à 20 µg de MK-8/100 g et 35 à 55 µg de MK-9/100 g.

La forme de ménaquinone MK-4 alimentaire résulterait d'une réaction de ré alkylation à partir de ménadione contenue dans l'alimentation animale et serait convertie à partir de phyloquinone dans des tissus animaux spécifiques. En effet, il est possible de retrouver de la ménadione (forme synthétique de la vitamine K) dans des denrées destinées à l'alimentation des volailles, et de certains animaux d'élevage industriel. Ainsi, la ménaquinone, sous sa forme MK-4, peut également être retrouvée dans des produits laitiers, des fromages ou encore certains beurres mais avec des concentrations très faibles.

La forme de ménaquinone MK-7 alimentaire est principalement retrouvée dans un produit typique du Japon : le natto. Cette forme est obtenue suite à une réaction de fermentation impliquant des bactéries du type *Bacillus subtilis natto*. Cela constitue une source non négligeable de vitamine K car la teneur retrouvée y serait 2,5 fois plus importante que celle de vitamine K1 contenue dans les épinards (998 µg de MK-7/100 g). Le natto contiendrait également de la phylloquinone (35 µg de K1/100 g) et de la ménaquinone MK-8 (84 µg de MK-8/100 g) mais ces dernières seraient retrouvées avec des teneurs plus faibles. (98)(108-110)

II.4.2. Les sources non alimentaires de la vitamine K : le microbiote intestinal source de ménaquinones

Seconde source de vitamine K : notre microbiote intestinal. En effet, ce dernier est constitué d'un certain nombre d'espèces bactériennes dotées de propriétés leur permettant de synthétiser plusieurs formes particulières de ménaquinones (vitamine K2).

Les principales formes de vitamine K2 ou ménaquinones retrouvées chez l'homme sont les suivantes. Elles sont toutes obtenues à partir d'une production bactérienne ayant lieu au sein même de notre microbiote intestinal. Plusieurs espèces bactériennes sont impliquées. Cela souligne donc encore une fois l'importance, la diversité des fonctions et la richesse inépuisable de notre microbiote intestinal. (57)(106)(109)

- Ménaquinone MK-10 : produite par des bactéries anaérobies du genre *Bacteroides* (*Bacteroides fragilis*).
- Ménaquinone MK-8 : produite par des endobactéries du genre *Escherichia* (*Escherichia coli*).
- Ménaquinone MK-7 : produite par des bactéries du genre *Veillonella*.
- Ménaquinone MK-6 : produite par des bactéries du genre *Eubacterium* (*Eubacterium lentum*).

La forme retrouvée majoritairement, est la ménaquinone MK-10. Soulignons également que la quantité totale de vitamine K2, dosée au niveau de la partie distale du côlon, serait de l'ordre de 20 µg/g. (106)

Cette production endogène de vitamine K à partir de notre microbiote intestinal est donc relativement importante. Cependant, il est difficile de savoir si cette production constitue une source de vitamine K capable d'être absorbée en quantité suffisante pour jouer un rôle notable dans notre processus de coagulation... Aujourd'hui encore, cela interroge de nombreux scientifiques et chercheurs. En effet, certes la production de la vitamine K2 par notre microbiote intestinal est majeure mais ses propriétés physico-chimiques, notamment en termes d'absorption, laissent planer un doute sur les biodisponibilités réelles de cette forme de vitamine K. La forte liaison des ménaquinones avec les membranes cytoplasmiques bactériennes et leur puissante lipophilie font qu'il est particulièrement difficile de déterminer quelle quantité serait réellement dissoute et absorbée. Cela est d'autant plus flou dans une zone où peu de sels biliaires sont disponibles. (57)(106)(109)

Les études les plus récentes sont assez controversées et aucune d'entre elles n'apporte de conclusions directes. L'hypothèse la plus convaincante qui démontrerait que la

synthèse microbienne de vitamine K2 jouerait un rôle significatif dans l'apport de vitamine K, se base sur une constatation indirecte mais qui semble néanmoins, être non négligeable. Il semblerait que 90 % de la teneur en vitamine K constituant les réserves hépatiques, soient sous la forme de ménaquinones (essentiellement MK-7 et MK-13). Les concentrations alors mesurées seraient proportionnelles à celles du niveau intestinal. (57)(106)(109)

II.4.3. Biodisponibilité et métabolisme de la vitamine K

Il existe donc différentes sources possibles de vitamine K. Celles-ci constituent alors un apport varié c'est à dire sous différentes formes de molécules. Il est aisé de comprendre que les phénomènes d'absorption, de métabolisme et de biodisponibilité sont propres à chacune de ces molécules. Ils sont régis par les propriétés physico-chimiques des vitamines et par leurs zones de production. Ainsi, les vitamines K alimentaires ne subiront pas les mêmes étapes d'absorption et de métabolisme que celles issues de notre production colique.

- Les vitamines K d'origine alimentaire : phylloquinone et ménaquinones

Les vitamines K d'origine alimentaire constituent la principale source d'apport en vitamine K. Lorsque ces dernières atteignent la lumière intestinale, elles sont dissoutes au sein de micelles composées de sels biliaires, de produits issus de la lipolyse de triglycérides et d'autres lipides alimentaires. Ces micelles sont alors incorporées au sein de chylomicrons (CM) natifs retrouvés au niveau des entérocytes intestinaux de l'intestin grêle. Ces derniers sont dotés, à leur surface, d'une apolipoprotéine A (Apo A) et d'une apolipoprotéine B48 (ApoB-48) indispensables au transport plasmatique de ces lipides. Ces complexes lipidiques rejoignent ensuite les capillaires de la circulation lymphatique avant de rejoindre une circulation lymphatique plus importante. Ils se retrouvent enfin au niveau de la circulation générale grâce au canal thoracique. Une fois dans la circulation sanguine générale, les chylomicrons natifs (CN) acquièrent deux nouvelles lipoprotéines : Apo C et Apo E, grâce à des lipoprotéines de haute densité (HDL). Ces chylomicrons pourvus d'un panel de lipoprotéines à leur surface, peuvent être absorbés par des capillaires de tissus périphériques. Ils perdent ensuite une partie de leurs triglycérides et de leurs lipoprotéines (Apo A, Apo C) sous l'action de lipoprotéines lipases (LPL). Les chylomicrons, qui regagnent la circulation générale sont appelés chylomicrons « remnants » (CR). Ces derniers présentent donc une structure différente avec un noyau lipidique plus petit et central, et seulement deux lipoprotéines en surface (Apo B-48 et Apo E). (109)(111)

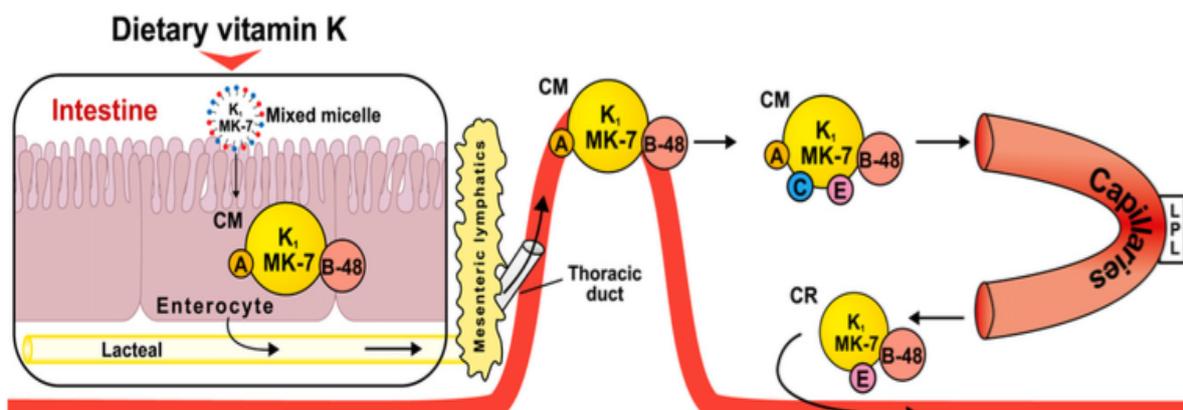


Figure 19 : Schéma représentant les étapes nécessaires à l'absorption de vitamines K alimentaires (ménaquinone MK-7) au sein de la circulation sanguine générale (111)

Se retrouvant à nouveau dans la circulation générale, les vitamines K1 et K2 (ici MK-7) sont principalement absorbées au niveau hépatique et osseux. Grâce à leurs lipoprotéines restantes de surface (ApoB-48 et ApoE), les chylomicrons « remnants » peuvent interagir avec les récepteurs de lipoprotéines de surface cellulaire (LDLR et LRP). Ils sont absorbés selon un phénomène d'endocytose par les ostéoblastes et les hépatocytes. Au niveau des hépatocytes, les lipides sont alors transformés en VLDL qui possèdent en surface l'apoprotéine B-100 (ApoB-100) et sont à nouveau relargués dans la circulation générale. Les apolipoprotéines C et E viennent alors se fixer à leur surface. La nouvelle dégradation de ces triglycérides, par des lipoprotéines lipases, donne naissance à une nouvelle forme de lipides nommée IDL (Apo B-100 + Apo E) qui une fois dénudés de Apo E, sont désignés sous le terme LDL. Ces derniers peuvent alors se fixer sur les récepteurs LDLR des ostéoblastes. (109)(111)

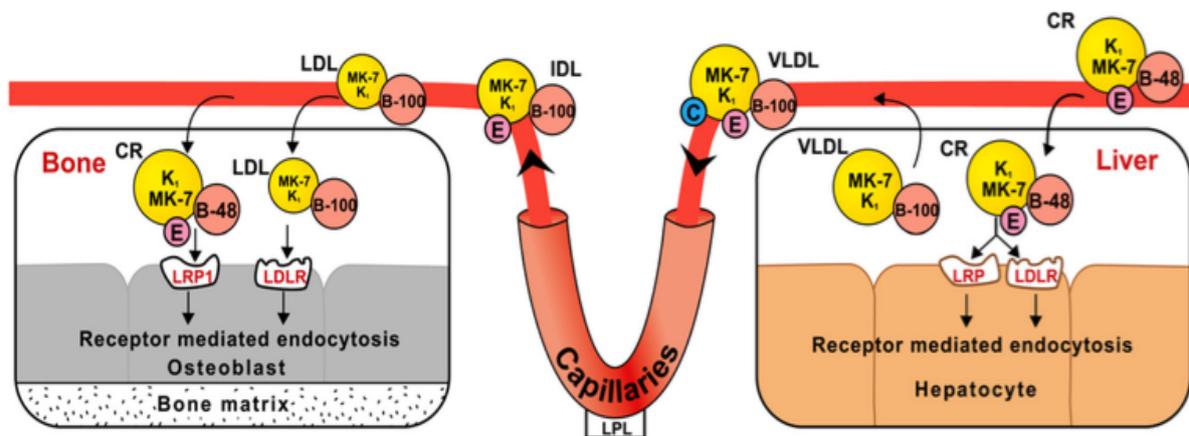


Figure 20 : Schéma représentant les étapes nécessaires à l'absorption de vitamine K alimentaire (ménaquinone MK-7) au sein des hépatocytes et des ostéoblastes (111)

On estime que l'absorption de l'ensemble des vitamines K alimentaires est globalement similaire. Cependant, la forme MK-4 présente des différences notables. Son métabolisme semble bien plus complexe. En effet, la ménaquinone MK-4 dériverait en partie de la phylloquinone et de la 1,4-naphthoquinone (précurseur de la ménaquinone).

Concernant l'élimination des vitamines K1 et K2, celle-ci se fait selon une voie de dégradation commune. En effet, un raccourcissement de la chaîne latérale polyisoprénoïde de la phylloquinone et/ou des ménaquinones est mis en place. Les métabolites qui en résultent (acides carboxyliques avec des chaînes latérales de 5 et 7 carbones) subissent ensuite une réaction de conjugaison. L'acide glucuronique formé est alors excrété dans la bile et l'urine. (109)(111)

- Les vitamines K d'origine colique : ménaquinones

Concernant les ménaquinones endogènes issues de notre production colique et de notre microbiote intestinal, des avis controversés divisent les scientifiques, quant à leur absorption et leur réelle biodisponibilité. En effet, cette production bactérienne assurée par les différentes espèces décrites précédemment, a lieu au sein même de notre côlon. Il s'agit cependant, d'une zone relativement pauvre en sels biliaires ; or nous venons de voir l'importance de ces derniers dans le phénomène d'absorption de la vitamine K. Les études plus anciennes estiment que cette absorption est tout aussi importante que celle des vitamines K alimentaires. Elles précisent que 50 % des réserves hépatiques de vitamine K

seraient des ménaquinones. Cependant, les articles les plus récents tendent à démontrer que ces réserves seraient en réalité de l'ordre de 90 % avec une prédominance des ménaquinones à longues chaînes (10 % de phylloquinone et 90 % de ménaquinone). L'absorption de ces ménaquinones d'origine non alimentaire et leur implication dans le processus de coagulation, selon leur biodisponibilité réelle, sont encore floues. En effet, rappelons que l'absorption des différentes formes de vitamines K se fait, essentiellement, au niveau de l'intestin grêle et nécessite l'implication des sels biliaires. (106)(107)(112)

Les études mises en place sur l'animal (rat) tendent, en effet, à démontrer que les taux d'absorption des ménaquinones produites au niveau colique, seraient relativement faibles et diminueraient selon la longueur de leur chaîne latérale. Il en est de même pour une étude se penchant sur le nouveau-né où K. Fujita et son équipe se sont intéressés aux capacités d'absorption des différentes formes de vitamine K, chez 21 nouveau-nés âgés d'un mois (12 allaités au sein et 9 alimentés *via* des laits formulés). Pour cela, K. Fujita a comparé les concentrations sériques et fécales en phylloquinone et ménaquinones des nourrissons. Il s'avère que les nourrissons alimentés avec un lait maternisé ont des concentrations sériques et fécales en phylloquinone et en ménaquinones MK-5 et MK-9 supérieures à celles obtenues chez les nourrissons allaités. La non-détection des ménaquinones chez les nourrissons nourris au lait maternisé, suggère une mauvaise absorption de cette forme de vitamine K. (112)(113)

Une autre explication tend à confirmer cela. En effet, il semblerait également que les ménaquinones issues de la synthèse colique de notre microbiote intestinal, se retrouveraient bloquées au sein même des membranes bactériennes et seraient donc plus difficilement biodisponibles. (112)

II.4.4. Répartition tissulaire de la vitamine K

Les protéines vitamine K-dépendantes nous sont essentielles. Pour assurer leurs fonctions physiologiques, y compris lors de privation alimentaire ou autres causes d'hypovitaminose, il est nécessaire que des réserves en vitamine K soient mises en place. Ces dernières existent, elles peuvent être retrouvées au niveau hépatique mais aussi dans d'autres tissus et organes.

Le foie étant le principal lieu de synthèse et d'activation des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants, il est aisé de comprendre qu'il constitue également le principal pool de réserve en vitamine K. Pendant de nombreuses années, il a même été considéré comme l'unique réservoir en vitamine K de notre organisme. Cependant, à partir des années 1970, et grâce à l'identification de nouvelles protéines vitamine K-dépendantes, des réservoirs alors méconnus en vitamine K ont pu être déterminés. (114)

- Les réserves hépatiques

La réserve hépatique est la plus importante. Elle est majoritairement constituée de ménaquinones à chaînes longues (MK-7 à MK-13 principalement) mais aussi de phylloquinone selon des proportions respectives de 90 et 10 %. Retenons également que les réserves en phylloquinone sont plutôt labiles puisque des études estiment que 70 % de la phylloquinone absorbée sont excrétées dans les urines et les fèces en seulement 3 jours. De même, par comparaison aux autres réserves de vitamines liposolubles, celles de la vitamine

K sont particulièrement faibles et seraient de l'ordre de 1,5 µg/kg (pour exemple comparatif, les réserves en vitamine A sont de l'ordre de 20 µg/kg). Cependant, l'interprétation de ces réserves hépatiques doit être faite avec précaution. En effet, dans ses travaux, Shearer précise que « le spectre des vitamines K circulantes dans le plasma ne reflète pas les réserves de celles-ci dans le foie ». Il entend donc par cela que bien que des formes de ménaquinones (MK-7 et MK-8) soient détectables dans le sang, les formes communes des réserves hépatiques (MK-9 ; MK-13) n'ont pas pu être détectées dans le plasma. Ainsi, il précise par ses observations, que les concentrations relatives des différentes formes de vitamine K dans le plasma et au niveau hépatique reflètent en réalité le « turnover » de ces vitamines, c'est-à-dire leur renouvellement. Ses travaux vont même plus loin, et affirment que le renouvellement hépatique des ménaquinones à longues chaînes serait plus lent que celui des phylloquinones. (98)(106)(109)(114)

Plus simplement, retenons que les réserves hépatiques en vitamine K sont particulièrement hétérogènes. Les concentrations de ces différentes formes sont très variables. Des analyses post-mortem, lors d'autopsie de sujets adultes, rapportent des concentrations de l'ordre de 2 à 47 pmol/g de phylloquinones (médiane de 12 pmol/g), et une médiane en réserve hépatique totale de 18 pmol/g. La forme principale de vitamine K retrouvée correspond aux ménaquinones de longues chaînes (MK-7 à MK-13) et notamment celles issues de notre microbiote intestinal (MK-10, MK-11 et MK-12). (109)(114)

- Les réserves extra-hépatiques

L'identification plus récente de nouvelles protéines vitamine K-dépendantes et de leurs implications physiologiques a permis d'identifier de nouveaux réservoirs de vitamine K. La mise au jour de ces réservoirs « cachés » a également pu être faite grâce à la réalisation d'autopsie *post-mortem*. Cela a notamment permis d'identifier 2 réservoirs assez importants : le cœur et le pancréas. En effet, ces derniers contiendraient de la phylloquinone à des taux comparables à ceux retrouvés au niveau hépatique et seraient de l'ordre de 10 pmol/g. D'autres localisations ont également pu être identifiées mais selon des concentrations moindres en phylloquinone (moins de 2 pmol/g) : cerveau, reins et poumons. (109)

Persiste toujours le cas particulier de la ménaquinone MK-4. Cette vitamine, non issue de l'alimentation et/ou de notre production colique, semble cependant être retrouvée dans de nombreux tissus extra-hépatiques. En effet, certaines études récentes et appliquées sur les rats, les oiseaux ou encore sur certains mammifères, s'y intéressent. Cette forme particulière de ménaquinone, produite dans certains tissus extra-hépatiques et résultant d'une réaction de prénylation sur la ménadione (forme synthétique de la vitamine K ou K3), semble être retrouvée selon des concentrations relativement importantes au niveau de certains organes. C'est le cas notamment au niveau du pancréas, des reins, du cerveau ou encore des glandes salivaires. Les concentrations mesurées semblent même être nettement supérieures à celles de la phylloquinone et seraient de l'ordre de 22 pmol/g au niveau pancréatique. (106)(109)

Enfin, les ménaquinones à plus longues chaînes, comme les MK-6 jusqu'à MK-11, pourraient présenter des réserves extra-hépatiques moins importantes. En effet, elles n'ont été mesurées qu'à des concentrations extrêmement faibles et uniquement au niveau cardiaque et pancréatique. (109)

Les réserves extra-hépatiques en vitamine K ne sont donc pas négligeables. Aujourd'hui encore, de nombreuses études sont publiées. Les travaux les plus récents s'intéressent, quant à eux, aux tissus adipeux et à la peau. (109)

II.5. Besoins et références nutritionnelles de la vitamine K et ses différentes formes d'apports médicamenteuses

La vitamine K est essentielle à un certain nombre de fonctions physiologiques et est indispensable au maintien d'une bonne homéostasie. Elle doit être apportée en quantité suffisante pour assurer l'ensemble de ses propriétés. L'apport alimentaire est primordial et peut, si cette voie d'apport est insuffisante, être complété à l'aide de compléments alimentaires. Dans les cas les plus extrêmes et notamment dans la maladie hémorragique du nouveau-né, une prise en charge thérapeutique avec un apport sous forme médicamenteuse est vitale. Il est donc important de connaître les besoins et les valeurs de références nutritionnelles conseillées concernant cette vitamine.

II.5.1. Besoins et références nutritionnelles

Comme pour toutes les vitamines, et de manière générale pour l'ensemble des oligoéléments, des valeurs de références nutritionnelles tendent à être mises en place. De même, la détermination des besoins nécessaires fait l'objet de recherches importantes. Cependant, il est particulièrement difficile d'extraire une seule valeur à retenir. Cela s'explique notamment par un nombre important de sociétés s'intéressant à ce sujet. Nous allons donc, ici, retenir les valeurs de références adoptées par les principaux acteurs à l'échelle internationale.

- Besoins et apports nutritionnels conseillés en Europe et en France

En France, il existe relativement peu de données concernant les apports alimentaires en vitamine K. Les recommandations françaises se basent, pour beaucoup, sur les données anglaises, finlandaises, néerlandaises et plus largement européennes. Les experts britanniques (Dietary Reference Values : DRVs) conseillent un apport de l'ordre de 70 $\mu\text{g}/\text{jour}$ chez l'adulte (1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$) mais ce dernier peut légèrement varier, selon certains critères comme l'âge, le sexe ou encore selon certaines variables sociodémographiques (75 $\mu\text{g}/\text{jour}$ pour les hommes et 60 $\mu\text{g}/\text{jour}$ chez les femmes âgées de 18 à 29 ans, 65 $\mu\text{g}/\text{jour}$ chez les femmes de plus de 30 ans). En Finlande, les apports recommandés sont plus importants, et sont de l'ordre 120 $\mu\text{g}/\text{jour}$ pour un adulte. Il en est de même aux Pays-Bas où les apports recommandés sont presque deux fois plus conséquents que ce qui est retenu au niveau européen (250 $\mu\text{g}/\text{jour}$ pour un adulte). (98)(106)(110)(118)(119)

Les valeurs fixées par les sociétés expertes se basent sur les quantités nécessaires pour obtenir une synthèse optimale de facteurs de coagulation par le foie. Encore une fois, la découverte des nouvelles propriétés physiologiques de la vitamine K permet de réadapter progressivement les besoins nécessaires. Il semblerait que ces fonctions extra-hépatiques soient importantes, et donc que les besoins définis à ce jour en vitamine K soient peut-être

insuffisants. Une tendance à relever ces valeurs est de plus en plus marquée à l'échelle européenne. Cela est notamment le cas aux Pays-Bas qui proposent des valeurs d'apports quotidiens en phylloquinone de l'ordre de 350 µg/jour et de 50 µg/jour en ménaquinones. Cette hausse d'apport vitaminique semble être dénuée de toxicité. En effet, il n'existe pas de limite supérieure d'apport en vitamine K. A ce jour, aucune donnée relative à une potentielle toxicité, chez des individus sains, n'est retrouvée dans la littérature. Cependant, du fait du risque potentiel de déséquilibre de traitement anticoagulant, les agences européennes et françaises de sécurité alimentaire imposent à tout complément alimentaire de ne pas dépasser une teneur de plus de 25 µg/jour en vitamine K. (98)(107)(110)

Voici les valeurs nutritionnelles de références, retenues sur le plan européen : (120)(121)

- Nourrissons âgés de 7 à 11 mois : 10 µg/jour
- Enfants de 1 à 3 ans : 12 µg/jour
- Enfants de 4 à 6 ans : 20 µg/jour
- Enfants de 7 à 10 ans : 30 µg/jour
- Enfants de 11 à 14 ans : 45 µg/jour
- Adolescents de 15 à 17 ans : 65 µg/jour
- Hommes et femmes : 70 µg/jour
- Femmes enceintes : 70 µg/jour
- Femmes qui allaitent : 70 µg/jour

En France, les valeurs retenues se situent dans les moyennes européennes, et semblent être légèrement inférieures à celles adoptées par les Etats-Unis. Soulignons que les valeurs, attribuables aux enfants, sont calculées à partir des recommandations pondérales de l'adulte. Voici donc les apports nutritionnels recommandés par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Aliments (AFSSA) : (98)(122)(123)

- Enfants de 1 à 3 ans : 15 µg/jour
- Enfants de 4 à 6 ans : 20 µg/jour
- Enfants de 7 à 9 ans : 30 µg/jour
- Enfants de 10 à 12 ans : 40 µg/jour
- Enfants de 13 à 14 ans : 45 µg/jour
- Adolescents de 15 à 19 ans : 65 µg/jour
- Hommes et femmes : 45 µg/jour
- Personnes âgées de plus de 75 ans : 70 µg/jour
- Femmes enceintes : 45 µg/jour
- Femmes qui allaitent : 55 µg/jour

- Besoins et apports nutritionnels conseillés aux Etats-Unis / Canada.

Même si depuis plusieurs décennies, les chercheurs américains s'intéressent à la vitamine K et en particulier aux besoins en cette vitamine, il semble particulièrement difficile de les déterminer. Cela peut notamment s'expliquer par l'absence de biomarqueurs ou de critères cliniques d'évaluation pouvant refléter les conséquences d'un apport inadapté de vitamine K. Bien qu'il soit établi que cette dernière possède de nombreuses propriétés physiologiques, seulement celles relatives au processus de coagulation permettent de définir

les apports nutritionnels conseillés. Depuis 2001, les « guidelines » établies utilisent même le terme de « adequate intakes » signifiant « apports adéquats » plutôt que celui « d'apports recommandés ». Cela illustre donc que les données disponibles et permettant de définir précisément ces besoins ne sont pas suffisantes. (108)(111)

Les valeurs, que nous allons retenir ont été déterminées après la mise en place de la troisième édition de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) (1988 à 1994). Celle-ci s'est particulièrement intéressée aux apports de phyloquinones aux Etats-Unis pour chaque catégorie d'âge et selon le sexe des individus. Le « pseudo-critère clinique » retenu, comme étant synonyme d'un apport adapté en vitamine K, était l'absence de saignements anormaux. Ce critère divise la communauté scientifique mais reste celui retenu. Ces débats sont notamment alimentés par le fait que l'état de coagulation d'un patient ne dépend pas uniquement de son statut en vitamine K. Soulignons également que ces valeurs d'apports adéquats se basent uniquement sur un apport de phyloquinone et ne portent aucune considération à la seconde forme de vitamine K (ménaquinones). (108)(111)(115)

Les toutes premières valeurs qui ont été retenues aux Etats-Unis pour les adultes sont les suivantes : 0,75 à 1,00 µg/kg/jour. Il s'agissait des apports nécessaires pour arriver à corriger un défaut de coagulation chez le sujet âgé. Cependant, ces valeurs ont été revisitées dans les années 1980 bien qu'elles soient relativement, proches de celles retenues aujourd'hui. Depuis 2001, grâce à l'identification des nouvelles propriétés physiologiques de la vitamine K, et selon les résultats de la troisième édition de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), les nouvelles valeurs des apports adéquats en vitamine K sont les suivants : 90 µg/kg/jour pour les femmes et 120 µg/kg/jour pour les hommes. Nous retiendrons donc les valeurs suivantes : (13)(108)(111)(115-117)

- Nourrissons de moins de 6 mois : 2 µg/jour
- Nourrissons de 7 à 12 mois : 2,5 µg/jour
- Enfants de 1 à 3 ans : 30 µg/jour
- Enfants de 4 à 8 ans : 55 µg/jour
- Adolescents de 9 à 13 ans : 60 µg/jour
- Adolescents de 14 à 18 ans : 75 µg/jour
- Grossesse chez les moins de 18 ans : 75 µg/jour
- Grossesse chez une femme entre 19 et 30 ans : 75 µg/jour
- Grossesse chez les plus de 31 ans : 90 µg/jour
- Allaitement chez les moins de 18 ans : 75 µg/jour
- Allaitement par une femme entre 19 et 30 ans : 75 µg/jour
- Allaitement chez les plus de 31 ans : 90 µg/jour

L'ensemble de ces valeurs adultes et enfants constituent ce que l'on appelle les apports nutritionnels de référence (ANREF) et sont adoptées par les Etats-Unis et le Canada.

II.5.2. Apports en vitamine K chez le nouveau-né

Nous l'avons décrit en première partie de ce travail, l'apport en vitamine K chez un nouveau-né est indispensable pour limiter le risque de survenue de maladie hémorragique

par hypovitaminose K. En plus de la supplémentation prophylactique *via* une injection intramusculaire ou un apport oral, il n'existe qu'une seule source possible d'apport de vitamine K chez le nouveau-né : l'alimentation. En effet, les autres sources, y compris la production endogène de ménaquinones, sont impossibles chez un nouveau-né. Ce dernier ne possède pas la diversité microbiologique nécessaire pour assurer cette synthèse. De même, le faible passage fœto-placentaire, lors de la grossesse, fait que les réserves en vitamine K sont particulièrement faibles à la naissance. En effet, même si cette vitamine est détectable chez le fœtus à partir de la 10^{ème} semaine gestationnelle, elle ne se retrouve qu'en très faible quantité dans le cordon ombilical (50 pg/mL). Le passage fœto-placentaire se ferait, selon un gradient de concentration de 40 : 1 (ce qui est faible). L'apport alimentaire est donc capital chez le nouveau-né et varie de manière assez significative, selon le type d'allaitement choisi par les parents. (124)

- Solution buvable et injectable de vitamine K1 en France (125)(126)

Jusqu'en décembre 2016, les spécialités disponibles en France étaient commercialisées par le laboratoire ROCHE. Depuis, il existe 2 spécialités utilisées pour assurer la supplémentation prophylactique en vitamine K chez le nouveau-né. Il s'agit de la VITAMINE K1 CHEPLAPHARM avec le dosage de 10 mg/1mL solution buvable/injectable et avec le dosage de 2 mg/0,2mL solution buvable/injectable.

Ces deux spécialités sont composées de phytoménadione et d'un certain nombre d'excipients dont un à effet notoire : la lécithine de soja.

Il existe deux volumes de conditionnement, tous deux remboursés à 65 % par la sécurité sociale. Les boîtes peuvent contenir 5 ampoules (réservées à l'usage hospitalier), ou éventuellement une seule ampoule depuis le mois d'avril 2019.

Elles sont donc indiquées dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies par carence en vitamine K. La forme dosée à 2 mg/0,2mL possède uniquement l'AMM dans cette indication, alors que la forme à 10 mg/1mL est également indiquée en cas de carence d'apport (antibiothérapie à large spectre avec destruction de la flore intestinale réalisant la synthèse de vitamine K, alimentation parentérale exclusive non supplémentée en vitamine K, prévention des hypoprothrombinémies des nouveau-nés dont les mères sont traitées, pendant la grossesse par des inducteurs enzymatiques per os), de carence de résorption digestive (obstructions, fistules biliaires, atrésie des voies biliaires du nourrisson et du jeune enfant, syndrome de malabsorption) ou encore d'hypoprothrombinémie (induite par les AVK, les raticides, ou tout autre médicament, lorsqu'il est établi que ces hypoprothrombinémies résultent d'une interférence avec le métabolisme de la vitamine K1).

La posologie et le rythme d'administration de la vitamine K1 sont fonction de l'âge, des indications, de la voie d'administration et des résultats des contrôles biologiques. Voici en détail les posologies recommandées pour les cas de figures qui nous intéressent dans ce travail :

- Atrésie des voies biliaires du nourrisson et du jeune enfant : 10 mg par voie intramusculaire toutes les 2 semaines.
- Prévention des hémorragies par hypoprothrombinémie, chez les enfants de mère traitée par des inducteurs enzymatiques : 10 à 20 mg/jour administrés à la mère,

pendant les 15 jours précédant l'accouchement. Soulignons que cette prophylaxie se fait en complément de celle mise en place chez le nouveau-né.

- Nouveau-né en bonne santé de 36 semaines de gestation et plus : 1 mg par voie intramusculaire ou 2 mg per os à la naissance puis une seconde dose de 2 mg per os entre les 4^{ème} et le 7^{ème} jours de vie, voire même une troisième dose de 2 mg per os administrée un mois après la naissance si l'enfant est allaité exclusivement au sein.
- Nouveau-né de moins de 36 semaines de gestation pesant plus de 2,5 kg ou nouveau-né à terme mais à risque (prématurité, asphyxie néonatale, ictère rétionnel, incapacité à avaler, utilisation d'anticoagulant ou d'antiépileptique chez la mère) : 1 mg par voie intramusculaire ou intraveineuse, à la naissance ou peu après, la quantité et la fréquence des doses ultérieures sont déterminées en fonction des paramètres de coagulation.
- Nouveau-né de moins de 36 semaines de gestation pesant moins de 2,5 kg : 0,4 mg/kg administré par voie intramusculaire ou intraveineuse à la naissance ou peu après. La quantité et la fréquence des doses ultérieures seront déterminées en fonction des paramètres de coagulation.

Le Vidal précise également que « la prophylaxie par voie orale est insuffisante chez les patients présentant une maladie hépatique cholestatique sous-jacente et une malabsorption » et que « pour garantir une utilisation en toute sécurité chez le nouveau-né de moins de 2,5 kg, et notamment permettre l'utilisation de volume facile à manipuler pour l'injection, il est conseillé d'administrer la vitamine K1 diluée à 1/5^{ème} ou à 1/10^{ème} dans du glucose 5 % selon les facilités d'administration »

La seule contre-indication relative à l'utilisation de ce médicament concerne les éventuels antécédents d'allergie à la vitamine K1 ou à l'un des autres composants de la spécialité.

Les mises en garde et précautions d'emploi doivent être systématiquement analysées avant l'administration du produit. Chez le nouveau-né à risque hémorragique majoré, l'apport doit se faire par voie intramusculaire ou intraveineuse lente. La répétition des doses dans ce cas de figure devra être reconsidérée pour chaque nouvelle administration en fonction de l'état clinique du nouveau-né. Dans le cas d'hypoprothrombinémie sévère avec risque hémorragique majeur, il est parfois nécessaire de faire une co-administration de facteurs de coagulation ou de plasma frais en raison du délai d'action de la vitamine K1. De même, s'agissant d'une forme injectable, il est nécessaire de contrôler la limpidité et l'absence de corps étranger dans la solution avant son injection. Chez les sujets déficitaires en G6PD, il est important d'évaluer le rapport bénéfice/risque en raison du risque d'hémolyse aigüe parfois rencontré chez ces patients. Pour terminer, le pharmacien se doit de rappeler, en particulier aux parents, que l'administration par voie orale impose une surveillance particulière, à savoir l'absence de régurgitations dans les heures qui suivent la prise. En cas de régurgitations ou de vomissements, l'administration d'une nouvelle dose est nécessaire.

Les effets indésirables, en lien avec l'administration de vitamine K, sont peu nombreux et non graves. Ils dépendent notamment de la voie d'administration. Quasi inexistantes avec la voie orale, ils peuvent se traduire par un risque d'hématome, de saignement ou d'épaississement de la peau au niveau de la zone d'injection avec la voie intramusculaire. Le principal risque d'effets indésirables avec la voie intraveineuse est relatif au risque de réaction allergique. De même, il semblerait qu'il n'existe pas de syndrome

clinique de surdosage en vitamine K1. Bien que des événements indésirables aient été rapportés, lors de potentiel surdosage en vitamine K1 : ictère, hyperbilirubinémie, augmentation des transaminases et des gamma-GT, douleurs abdominales, constipation, selles molles, malaise, agitation, éruption cutanée, aucune relation de causalité avec le surdosage en vitamine K1 n'a pu être établie.

Le stockage et la conservation de ces spécialités ne nécessitent pas de précaution particulière, si ce n'est que la durée de conservation est limitée à trois ans, et qu'elle doit se faire sans dépasser 25°C et à l'abri de la lumière.

Pour terminer, voici quelques précautions particulières concernant la manipulation des ampoules en vue d'une administration par voie orale. Celle-ci se fait à l'aide d'une pipette graduée contenue dans le conditionnement secondaire du médicament. Il faut donc suivre les étapes suivantes : casser le col de l'ampoule, introduire la pipette dans la solution, aspirer d'abord un faible volume de solution et le rejeter dans l'ampoule afin de limiter la formation de bulle. Prélever la dose nécessaire, en fonction des graduations et vider directement le contenu de la pipette dans la bouche de l'enfant. Ces règles de bon usage ainsi que celles de surveillance des régurgitations doivent être rappelées systématiquement aux parents afin d'assurer la prise du produit dans les meilleures conditions.

- Apport alimentaire de vitamine K par un allaitement exclusif au sein

Comme précisé dans la première partie de ce travail, l'allaitement exclusif au sein des nouveau-nés constitue un facteur de risque supplémentaire à la maladie hémorragique du nouveau-né, et ce en particulier pour ses formes tardives. Bien que l'allaitement maternel soit recommandé par les plus hautes instances de santé nationales et internationales depuis les années 2000 (HAS, ESPHEGAN, OMS), celui-ci ne permet pas d'assurer les apports recommandés en vitamine K chez le nouveau-né. Même si cette source d'alimentation présente des bénéfices pour l'enfant (protection contre les infections, prévention de l'obésité, meilleur développement de l'acuité visuelle et cognitive, développement du lien entre la mère et l'enfant, diminution de risque de développer un diabète ou une maladie cœliaque, etc.), l'allaitement exclusif au sein pourrait être faussement considéré comme suffisant et préférable pour assurer un bon apport de vitamine K ; or, ce n'est pas le cas. Il ne se substitue en aucun cas à la prévention prophylactique par apport en vitamine K. Au contraire, si cette méthode d'alimentation est choisie par les parents, alors une dose supplémentaire de vitamine K per os devient indispensable.

Les concentrations en vitamine K dans le lait maternel sont relativement faibles, elles sont de l'ordre de 0,25 µg/dL. Dans un article publié en 2004, le docteur Frank R. Greer, néonatalogiste américain connu pour ses nombreux travaux sur la vitamine K, soulignait qu'un enfant de 3 kg recevant 750 mL de lait maternel par jour, recevait, en réalité, 1,8 µg/jour de vitamine K. Or, rappelons que les apports recommandés pour un nouveau-né de moins de 6 mois et pesant 3 kg sont de 3 µg/jour. Selon lui, les enfants ne recevant pas de dose prophylactique de vitamine K à la naissance, seraient donc à risque de développer une maladie hémorragique. Dans son travail de synthèse en 2004, visant à s'intéresser à l'ensemble des études ayant pour but de déterminer la teneur en vitamine K du lait maternel, il a pu y citer une étude japonaise menée par Kojima et son équipe. Cette dernière s'intéressait à la composition du lait de 4000 mères japonaises (moins de 40 ans, non fumeuses, sans consommation de compléments alimentaires), et en particulier pour les

formes K1 et K2 de la vitamine K. Les concentrations retrouvées étaient plus importantes que celles de son étude et étaient de l'ordre de 0,4-0,5 µg/dL. Cela s'explique, entre autres, par des techniques de dosage plus récentes, plus performantes, et capables de mettre en évidence la présence de ménaquinones (MK-4, MK-6, MK-7). Bien que les nouveau-nés soient dépourvus des espèces bactériennes nécessaires à l'élaboration de cette seconde forme de vitamine K, il semblerait que des réserves puissent être mises en place grâce à un apport maternel. Attention cependant, quasi-uniquement la forme MK-4 est retrouvée. Les enfants allaités exclusivement au sein présentent une diversité microbiologique moins importante que celle retrouvée chez les enfants allaités *via* des laits formulés. De même, rappelons que la MK-4 est une forme particulière de ménaquinones qui ne serait pas produite à partir de notre microbiote intestinal, mais qui résulterait d'une biotransformation de la phylloquinone dans certains de nos tissus. (124)(127)(128)

En plus d'être faibles, les concentrations en vitamine K dans le lait maternel sont relativement variables. En effet, il existe de très nombreuses variations inter et intra-individuelles. Elles sont non seulement régies par les apports alimentaires mais aussi par d'autres facteurs. Le lait de début de tétée ne possède pas la même teneur en vitamine K que celui de fin de tétée. Il en est de même pour le colostrum et les laits plus matures. Cela a pu être illustré par les travaux de R. Von Kries, de M. Shearer et de leurs équipes. Au travers de ces études, ils se sont intéressés aux concentrations de vitamine K1 au cours des 5 premières semaines d'allaitement, aux variations inter- et intra-individuelles de la teneur en vitamine K des laits maternels, à la relation existant entre la sécrétion de vitamine K dans ces derniers et les autres lipides, ainsi qu'à l'influence d'une supplémentation en vitamine K de la mère sur la teneur de son lait. Par chromatographie liquide haute performance, ils ont analysé les laits de 10 mères âgées de 17 à 34 ans, dont la moitié avait accouché de leur second enfant. (124)(129)

- Laits de début de tétée et laits de fin de tétée : les teneurs en vitamine K des laits en fin de tétée sont supérieures à celles obtenues pour les laits de début de tétée.
- Analyse sur 36 jours d'allaitement du colostrum et du lait mature : les résultats montrent une variation importante des concentrations en vitamine K pour une même mère, au fur et à mesure des jours mais aussi des variations non négligeables entre les jeunes mamans. Il semblerait que la teneur en vitamine K dans le lait diminuerait, au cours des premiers jours de lactation avant d'atteindre un plateau constant. Les concentrations retrouvées pour le colostrum étaient en moyenne de 1,8 ng/mL, alors que pour le lait mature (J8 à J36), elles étaient de 1,2 ng/mL.

Cette différence de concentration dans les différents types de lait pourrait s'expliquer par la concentration lipidique de ces derniers. En effet, il existe une forte relation entre les sécrétions de vitamine K dans le lait maternel et celle de certains lipides comme le cholestérol ou encore la vitamine E. Les concentrations étant plus importantes dans les laits de fin de tétée que celle des laits de début de tétée, il n'est pas étonnant de retrouver cette distribution. (129)

L'étude est même allée plus loin en essayant de mesurer l'impact que pourrait avoir une supplémentation de la mère en vitamine K sur les teneurs vitaminiques de son lait. Pour cela, ils ont sélectionné 3 mères qui ont été supplémentées selon des doses de 0,5-3 mg de vitamine K. Les pics de concentration ont été obtenus 12 à 24 heures après la supplémentation. 48 heures après, les teneurs en vitamine K des laits étaient similaires à celles obtenues pour les laits de femmes non supplémentées. Ces résultats sont à

interpréter avec précaution car la standardisation de l'expérimentation n'était pas optimale. Cependant, chez une mère incluse dans l'étude bien standardisée, une corrélation entre supplémentation en vitamine K et hausse de la concentration de cette dernière dans le lait maternel est alors notable. Le taux le plus important constaté est d'environ 150 ng/mL et est obtenu 18 heures après une supplémentation de 3 mg. (129)

Il est donc aisé de comprendre que des variations diététiques et la sélection de certaines sources alimentaires de vitamine K peuvent influencer la teneur en vitamine K1 des laits maternels. De même, la supplémentation vitaminique de la mère doit être considérée. En effet, nous venons de le voir, une simple supplémentation orale de 100 µg de vitamine K1 multiplie par 2 les concentrations en phyloquinone retrouvées dans le lait maternel. (129)

De nombreuses autres études de supplémentation en vitamine K chez la mère ont été menées et aboutissent toutes aux mêmes résultats et aux mêmes conclusions. Certaines ont également été conduites sur du long terme, chez des enfants prématurés et se sont aussi intéressées aux concentrations plasmatiques en vitamine K des enfants. (130)

- Apport alimentaire de vitamine K par un allaitement via lait maternisé

C'est à la fin du XIX^{ème} et au début du XX^{ème} siècle, en parallèle du mouvement d'industrialisation de la société, que le principe du lait artificiel commence à voir le jour. Le docteur Léon Dufour est le premier à formuler un lait artificiel qu'il désigne sous le terme de lait humanisé. Ces derniers étaient formulés à partir de lait de vache, ils étaient en partie centrifugés et complétés avec de l'eau lactosée puis conditionnés et stérilisés dans des biberons. Bien que longtemps considérés comme efficaces, il a été démontré par la suite que la teneur vitaminique de ces laits était dégradée au cours des processus de fabrication. Au cours du temps, les procédés de fabrication des laits artificiels ont donc évolué. Ils présentaient cependant tous en commun le fait d'utiliser du lait de vache comme base et d'y ajouter de l'eau, du sucre et de la crème. Les procédés de conservation ont aussi évolué, car sous sa forme liquide, le lait est difficile à conserver. Les deux pionniers qui ont élaboré du lait sous forme solide, sont Henri Nestlé et Marcel Guigoz. Ainsi, le premier a créé en 1860, la première farine lactée. Le second est, quant à lui, à l'origine du premier lait en poudre grâce à un processus de dessiccation (1908). Via cette méthode, une fois reconstitué, le lait garde toutes ses qualités nutritionnelles et vitaminiques. Il est disponible à partir de 1927, dans les officines françaises, sous le nom de CREMO. En 1967, il développe même la méthode d'Upérisation à Haute Température (UHT) qui permet de stériliser le lait, et d'augmenter sa durée de conservation à plusieurs mois. C'est dans un contexte de post-guerre (début des années 1950) et en corrélation avec une forte hausse des natalités, que le lait en poudre connaît son apogée. Depuis, il ne cesse de se développer de nouvelles formules (lait premier âge, deuxième âge, anti-régurgitation, enrichi en vitamines, etc.) visant à assurer le meilleur apport nutritionnel au nouveau-né. L'objectif est d'assurer un apport alimentaire toujours plus adapté à ses besoins. (131)(132)

Plusieurs grandes instances existent au niveau national, européen mais aussi mondial et dont les fonctions principales sont d'assurer un encadrement législatif de ce type de lait. Au niveau mondial, on retrouve le Code International de Commercialisation des Substituts du Lait Maternel qui a pour mission d'inciter les instances inférieures à établir des textes législatifs et réglementaires reprenant les recommandations fixées par l'ONU. Au

niveau européen, nous retrouvons l'European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) qui fixe un certain nombre de recommandations dont les règles d'étiquetage, de publicité, de contrôle qualité, et celles relatives aux teneurs et compositions minimales de ces laits. La législation française se base, exclusivement, sur les recommandations ESPGHAN et lui est en tout point identique. (133)(134)

Cette réglementation est stricte, et ce en particulier pour la composition des poudres. Nous retrouvons donc sur le marché des laits avec des teneurs standardisées permettant d'assurer les apports nutritionnels recommandés pour les nouveau-nés et les jeunes enfants. C'est également le cas pour la vitamine K. En effet, ils possèdent tous une teneur minimale en vitamine K qui en association avec une prophylaxie à la naissance, permet de faire diminuer efficacement le risque de maladie hémorragique du nouveau-né. En effet, en France, si l'enfant est nourri avec un lait maternisé, la troisième dose de vitamine K (à 1 mois de vie) devient facultative. Il est considéré que ces laits assurent les apports quotidiens en vitamine K nécessaires à un nouveau-né. La commission du Codex Alimentarius de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ont retenu, depuis 1981 (révisé en 2017), comme norme alimentaire pour la vitamine K, des besoins nutritionnels de 4 à 10 µg/jour. De ce fait, les teneurs cibles visées dans les laits artificiels sont de 4 µg/100 kcal minimum (soit 1 µg/100kJ), et de 25 à 27 µg/100 kcal maximum (soit 6,5 µg/100 kJ). La valeur maximale se base sur les 25 µg/j de supplémentation mis en place aux Pays-Bas. (135-137)

Bien qu'à ce jour, l'allaitement au sein soit recommandé par les plus hautes instances de santé, il est aisé de comprendre que l'alimentation par lait maternisé présente tout de même des avantages intéressants. Ces derniers ne doivent pas être trop vite « mis de côté », en particulier en ce qui concerne l'apport en vitamine K. Il semblerait également que les jeunes enfants allaités de cette manière, développeraient un microbiote intestinal plus rapidement et plus diversifié que ceux allaités exclusivement au sein. Cela leur permettrait donc d'être plus rapidement aptes à synthétiser de la vitamine K2 et réduirait davantage le risque de maladie hémorragique du nouveau-né. (124)

II.6. Autres propriétés physiologiques de la vitamine K

Ce qui nous intéresse particulièrement dans ce travail concerne le lien étroit entre vitamine K et système de coagulation. Il est cependant pertinent de citer brièvement, les autres fonctions physiologiques de la vitamine K. Ces dernières ont été identifiées plus récemment grâce à la découverte de nouvelles protéines vitamine K-dépendantes. Ses nombreuses propriétés ne sont pas toutes connues à ce jour et soulignons que de divers travaux et recherches continuent à s'y intéresser et à alimenter la curiosité scientifique. Les principales connues aujourd'hui sont relatives à la santé osseuse, à la calcification vasculaire, à l'arthrose, à l'immunité innée/inflammation et enfin, au cancer.

II.6.1. Vitamine K et santé osseuse

Ce lien entre vitamine K et santé osseuse a été identifié au milieu des années 1970. En effet, les travaux de Hauscka et al. en 1975 sous-entendent que la vitamine K pourrait

être directement impliquée dans le métabolisme osseux. Ils justifient cela en mesurant des quantités importantes de résidus gamma-carboxyliques au sein même de la matrice osseuse. (138)

A ce jour, trois protéines vitamine K-dépendantes sont identifiées comme jouant un rôle dans la santé osseuse. Elles sont systématiquement retrouvées dans le tissu osseux : (99)

- La Gla-protéine osseuse (BGP) ou ostéocalcine (Oc),
- La Gla-protéine matricielle (MGP),
- La protéine S.

Ces protéines sont donc toutes les trois impliquées dans le métabolisme osseux, et sont issues d'une synthèse ostéoblastique commune. Cependant, une seule d'entre elles est uniquement d'origine osseuse : il s'agit de l'ostéocalcine. (139)

L'ostéocalcine est une protéine de bas poids moléculaire formée de 49 acides aminés (50 selon certaines espèces), et est constituée de 3 résidus gamma-carboxyglutamiques localisés en position 17, 21, et 24. Ces derniers lui confèrent une très forte affinité pour le calcium mais aussi pour l'hydroxyapatite. On estime même que son affinité pour celle-ci serait supérieure à celle qu'elle possède pour le calcium. Synthétisée par les ostéoblastes et les odontoblastes, elle est l'une des protéines osseuses non-collagéniques la plus abondante de notre organisme (15 à 20 %). Sa synthèse dépend entre autres de la 1-25 dihydroxyvitamine D3 et de l'acide rétinoïque. Ces deux derniers facteurs peuvent moduler son expression génique sur le chromosome 1. Une fois synthétisée, elle est sécrétée en partie dans le milieu extracellulaire où elle vient se fixer sur les cristaux d'hydroxyapatite de la matrice. L'autre part d'ostéocalcine sécrétée se retrouve dans la circulation sanguine entraînant une augmentation de sa concentration sérique. Elle est alors utilisée comme marqueur de l'activité de la formation osseuse. (99) (139)

Le mécanisme d'action exact de l'ostéocalcine n'est pas très bien connu à ce jour. Cependant, il est clairement démontré que cette protéine vitamine K-dépendante est indispensable à la maturation de la minéralisation osseuse en particulier grâce à sa forte affinité pour l'hydroxyapatite. Cette affinité est directement proportionnelle au degré de carboxylation de ses résidus Gla. Il a même été démontré que des carboxylations incomplètes de ces derniers, en lien avec une hypovitaminose K ou l'administration de certains AVK, pouvaient avoir une incidence directe sur le remodelage osseux (modification de la masse osseuse, minéralisation osseuse moins développée). Les taux sériques d'ostéocalcine, sous forme non-carboxylée (ucOC), en sont donc un indicateur de sévérité. (139)

En plus de l'ostéocalcine, les protéines Gla matricielles (GMP) et la protéine S, bien que non spécifiques du tissu osseux, jouent un rôle évident et essentiel dans ce métabolisme. Elles sont indispensables pour assurer une bonne densité minérale osseuse. En cas de carence, une ostéopénie apparaît majorant ainsi le risque de fracture et d'ostéoporose. Sous forme carboxylée, la GMP présente la propriété de se fixer à une autre protéine osseuse : la Bone Morphogenic Protein 2 (BMP-2). Soulignons que cette dernière possède une fonction de morphogénèse osseuse. (140)

Les études épidémiologiques ou de supplémentation en vitamine K, visant à montrer l'intérêt de celle-ci, dans la santé osseuse, sont particulièrement nombreuses. Même si

aujourd'hui encore des zones d'ombres persistent quant aux mécanismes d'actions de ces protéines vitamine K-dépendantes, le rôle de cette vitamine dans le remaniement osseux n'est plus à démontrer.

II.6.2. Vitamine K et calcification vasculaire

La calcification vasculaire est un problème de santé publique non négligeable. En effet, celle-ci est retrouvée fréquemment dans la population générale et elle constitue un risque cardiovasculaire important. Il s'agit d'un processus de minéralisation des vaisseaux sanguins, en particulier des grandes artères comme l'aorte, les artères carotidiennes ou encore ilio-fémorales. Deux types de calcification vasculaire existent : celle de l'intima et celle de la média. Ces dernières présentent des spécificités qui leur sont propres et décrites dans le tableau ci-dessous. Il faut savoir que ce processus de calcification est engendré entre autres, par un certain nombre d'inducteurs comme le phosphore, le calcium, ou les toxines urémiques parfois retrouvés en excès. Cependant, il peut être inhibé par des inhibiteurs de calcification tels que le pyrophosphate (PPi), la fétuine A, ou encore la protéine Gla matricielle (MGP). Ces derniers nous intéressent donc particulièrement ici. (141)(142)(143)

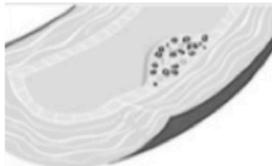
	<u>Calcification de l'intima</u>	<u>Calcification de la média</u>
<u>Type de calcification</u>	Athérosclérose en points localisés, en plaques 	Athérosclérose généralisée 
<u>Facteurs de risques</u>	Dyslipidémie, hypercholestérolémie	Age, diabète, insuffisance rénale, ostéoporose, hypertension
<u>Mécanismes moléculaires</u>	Accumulation de lipides, formation cellulaire, inflammation, stress oxydatif, apoptose	Transdifférentiation des cellules musculaires lisses des vaisseaux en cellules osseuses (ostéoblastes, chondrocytes, ostéoclastes), métabolisme du CA, P, et de la vitamine D, disparition des inhibiteurs de la calcification (pyrophosphate, MGP, fetuine)
<u>Conséquences</u>	Formation de plaques : sténoses, Calcification de plaques : controversée, Effet sur la stabilité de la plaque, possiblement en rapport avec la localisation de la calcification	Rigidité vasculaire : augmentation de la pression artérielle, et de la vitesse de propagation des ondes pulsatives
<u>Complications</u>	Ischémie, infarctus	Hypertension systolique, hypertrophie ventriculaire gauche

Tableau 7 : Spécificités propres des calcifications vasculaires de type intima et média selon V. Persy et P. d'Haese (142)

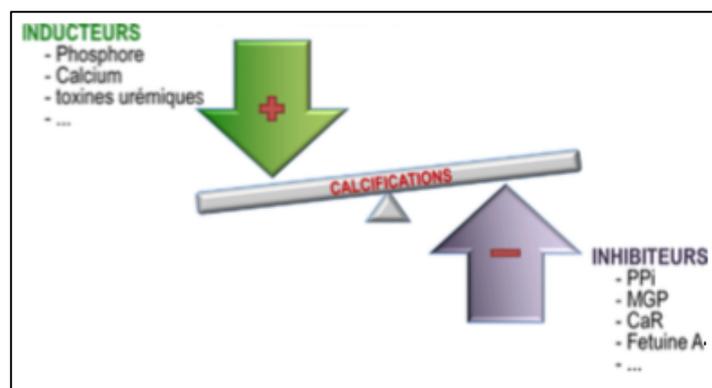


Figure 21 : Inducteurs et inhibiteurs de la calcification vasculaire (141)

De ce fait, il est aisé de voir l'implication physiologique de la vitamine K, et plus précisément de la protéine Gla matricielle (MGP) dans la calcification vasculaire. Il s'agit à nouveau d'une protéine vitamine K-dépendante, de faible poids moléculaire (10-14 kDa), formée de 84 acides aminés et constituée de 5 résidus Gla. Les réactions de phosphorylation de trois de ces résidus sérines et de carboxylation de ces 5 sites glutamates sont nécessaires pour son activation et sa liaison au calcium. Elle est retrouvée en faible quantité dans la matrice osseuse et reste essentiellement sécrétée par les chondrocytes et les cellules musculaires lisses vasculaires. Une fois activée par carboxylation, elle jouerait le rôle d'inhibiteur de la calcification vasculaire. Cette fonctionnalité a pu être démontrée au cours d'expérimentations animales qui visaient à invalider le gène codant de cette protéine et qui s'intéressaient aux conséquences que cela pouvait induire. Les autopsies animales ont alors mis en évidence des syndromes hémorragiques avec rupture aortique, suite à une hyper calcification vasculaire. D'autres études ont pu confirmer ces observations et ont identifié l'existence d'une maladie génétique rare, parfois retrouvée chez l'homme, et désignée sous le nom de syndrome de Keutel. Celui-ci se caractérise par une hyper calcification artérielle et cartilagineuse. (99)(141)(143)

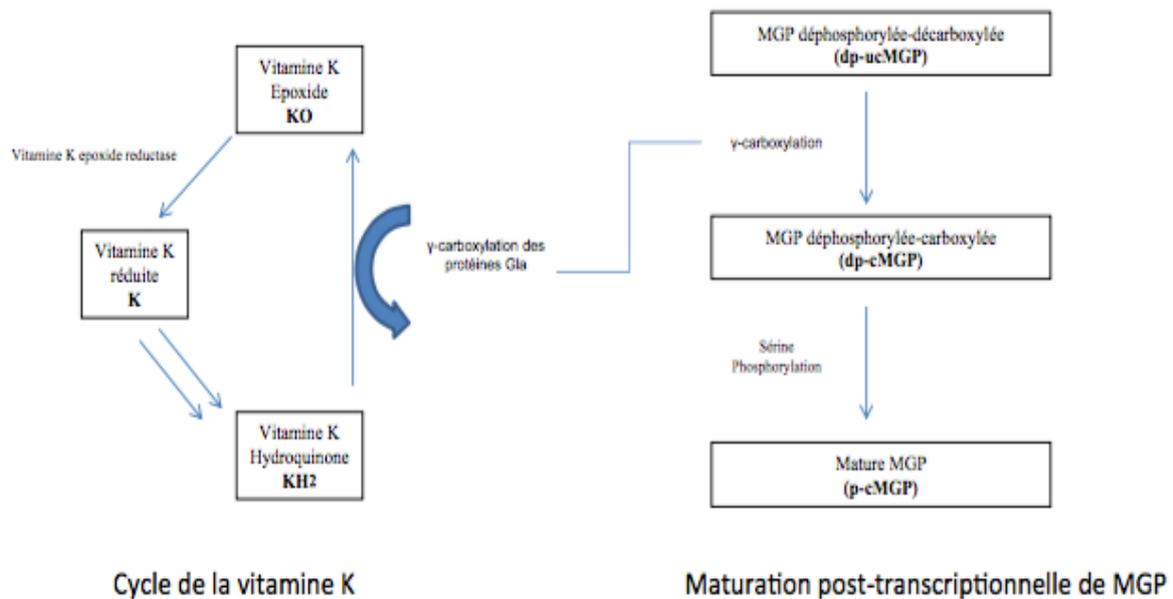


Figure 22 : Cycle de la vitamine K et de la maturation de la matrix-gla-protéine (143)

Plus précisément, la protéine Gla-matricielle (GMP) vient réduire le développement des calcifications vasculaires en inhibant directement la précipitation du calcium et sa cristallisation. Comme souligné précédemment, elle se lie et antagonise également la protéine morphogénique 2 (BMP-2). Ses effets ostéo-inducteurs sur les cellules musculaires lisses vasculaires s'en retrouvent donc bloqués. (140)(141)(143)

L'hypovitaminose K ou la prise de certains anticoagulants de type AVK seraient susceptibles d'induire un phénomène de calcification vasculaire. Les études récentes semblent en effet, le démontrer et soulignent une majoration de ce risque chez les patients âgés et/ou présentant des comorbidités diabétiques ou rénales (insuffisance rénale chronique). (141)(143)

Une autre protéine vitamine K-dépendante interviendrait dans la régulation négative de la calcification vasculaire. Il s'agit de la protéine Gas-6. Son nom vient du fait qu'elle est codée par le gène n°6 spécifique de l'arrêt de croissance. Protéine de faible poids moléculaire (75 kDa), elle présente une homologie structurale à plus de 40 % avec la protéine S. Une fois carboxylée et donc activée, elle se fixe sur ses récepteurs TAM (Tyro3, Axl, Mer), dont l'activation permet, entre autres, le bon déroulement de la réaction immunitaire. Grâce à ses récepteurs Axl et Mer, cette protéine possède des propriétés anti-apoptotiques et anti-inflammatoires. Ces dernières lui confèrent de nombreuses fonctions physiologiques, y compris au niveau de la rétine où la stimulation de la phagocytose permet un renouvellement régulier de nos photorécepteurs. Enfin, grâce à ses récepteurs Tyro3, un lien étroit entre cette protéine et santé osseuse est encore notable. On estime qu'une déficience de cette protéine couplée à une carence de protéine S entrainerait une diminution de la densité minérale osseuse et un risque d'ostéonécrose. Ainsi, il faut comprendre que cette protéine Gas-6 est impliquée dans l'inhibition de la calcification vasculaire puisqu'il a pu être démontré que les phénomènes d'apoptose et de calcification vasculaire étaient étroitement liés. En effet, la stimulation de l'apoptose augmenterait les taux de calcification vasculaire. (144)(145)



Figure 23 : Mécanisme d'action des AVK et lien avec la régulation de la protéine Gla matricielle (141)

II.6.3. Vitamine K et arthrose

L'arthrose est une maladie cartilagineuse caractérisée par une perte progressive du cartilage articulaire et par une diminution de son épaisseur. Par conséquence, lors de pressions ou de chocs, le cartilage est plus exposé aux contraintes physiques qui peuvent s'exercer sur lui. Ainsi, l'os sous-chondral réagit en se condensant et en formant davantage de tissu osseux. Lors de ce phénomène de « défense », des excroissances osseuses apparaissent, elles sont désignées sous le terme d'ostéophytes. Les chondrocytes articulaires deviennent hypertrophiques, une minéralisation inadaptée du cartilage apparaît, et l'ensemble de ces éléments contribue au développement de la pathologie arthrosique. Toutes les protéines jouant le rôle de constituant de la matrice osseuse (ostéocalcine, MGP, Gas-6) agissent donc comme des régulateurs de la minéralisation osseuse et de la calcification des tissus mous. En cas de carence, la différenciation des chondrocytes et la formation osseuse sous-chondrale s'en retrouvent impactées. Plus récemment, une nouvelle protéine vitamine K-dépendante a été identifiée dans plusieurs tissus humains dont le tissu osseux : la Riche Gla Protéine (GRP). Elle semble, elle aussi, impliquée dans la prévention de l'arthrose, en particulier son isoforme GRP-F1. Dans cette situation, la protéine sous forme non-carboxylée est retrouvée en plus grande quantité. L'inhibition de la formation des minéraux calciques et de leurs processus de calcification ne peut par conséquence être enrayée. La protéine GRP semblerait également prévenir la pathologie arthrosique en agissant sur la composante inflammatoire de cette dernière. Les nombreuses études menées sur ce sujet sont unanimes. Leurs conclusions soulignent toutes, le rôle primordial de la vitamine K dans la prévention de la minéralisation des tissus mous et cartilagineux. (146-149)

II.6.4. Vitamine K et inflammation/immunité innée

La vitamine K est également connue pour ses propriétés anti-inflammatoires et de régulation des mécanismes immunitaires. Il a pu être démontré que des carences en vitamine K peuvent entraîner des pathologies inflammatoires associées à des troubles métaboliques (diabète de type II), l'ostéoporose ou peut-être même, la maladie d'Alzheimer. Deux protéines vitamine K-dépendantes semblent être dotées de propriétés anti-inflammatoires lorsqu'elles sont retrouvées sous forme carboxylée. Ce serait le cas de la protéine S et de la protéine Gla Riche (GRP). En effet, ces dernières semblent être capables de diminuer la sécrétion de médiateurs de l'inflammation comme certaines cytokines pro-inflammatoires.

Cavaco et al., en s'intéressant au rôle que pouvait jouer la GRP dans l'arthrose, ont réussi à mettre en évidence le rôle de celle-ci pendant l'inflammation induite par la calcification. Ils ont alors constaté une expression accrue de cyclooxygénase 2 (COX2) et de metallopeptidase 13 (MMP13) lors de la pathologie arthrosique et ont également constaté que la GRP, sous sa forme carboxylée, permettait de réduire les niveaux d'expression de ces derniers. D'autres études expérimentales complexes ont été mises en place pour confirmer cette activité anti-inflammatoire et semblent également démontrer que cette protéine pourrait réguler négativement d'autres médiateurs inflammatoires (facteur de nécrose tumorale α , TNF α) ou encore la prostaglandine E2 (PGE2). (149)

Concernant le rôle de la protéine S dans l'immunité innée et dans le processus inflammatoire, il nous faut noter que celui-ci est double. La protéine S semble être pourvue de fonctions de nettoyage des cellules apoptotiques. En bloquant ce système de « mort cellulaire programmée » et donc, en inhibant le relargage du contenu intracellulaire, la protéine S permet de limiter la propagation incontrôlée de l'inflammation. Notons tout de même qu'une élimination de ces cellules apoptotiques est alors assurée par d'autres phagocytes dont certains macrophages MerTK. Cette phagocytose est alors induite suite à l'activation du système ligand TAMR. (149)(150)

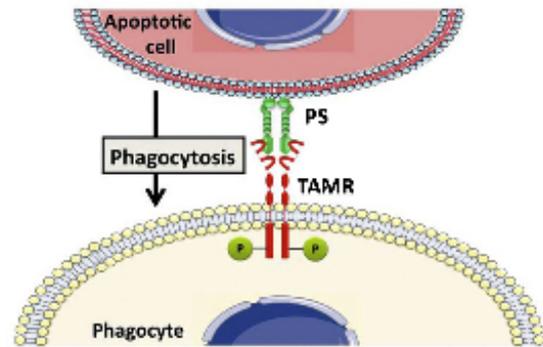


Figure 24 : Liaison ligand-récepteur entre une protéine S portée par une cellule apoptotique et son récepteur TAMR (150)

D'autre part, la protéine S peut être vue comme étant un inhibiteur direct du processus inflammatoire. En effet, la fixation de la protéine S sur son récepteur TAMR ne fait pas que réguler négativement l'immunité innée. Par promotion de la clairance phagocytaire des cellules apoptotiques, elle entraîne également une inhibition de la réponse inflammatoire médiée par les récepteurs de type Toll (TLR) sur lesquels se fixent, entre autres, des leucocytes. Ainsi, plusieurs cascades inflammatoires sont bloquées. Sans l'activation de ce complexe TAMR-PS ou TAMR-Gas6, la production de cytokines pro-inflammatoires ne serait pas suffisamment régulée. Par conséquent, une majoration du risque d'auto-immunité ou de désordres inflammatoires chroniques serait possible. (149)(150)

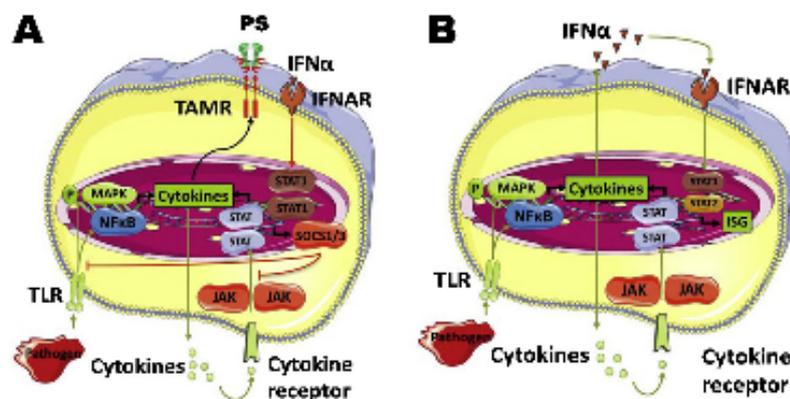


Figure 25 : Voies de signalisations inflammatoires

Fig. A : voie de signalisation inflammatoire avec complexe PS-TAMR (150)

Fig. B : voie de signalisation inflammatoire sans complexe PS-TAMR (150)

II.6.5. Vitamine K et cancer

Depuis plusieurs années, les études visant à identifier les liens potentiels entre certaines protéines vitamine K-dépendantes et certains types de cancer se multiplient. Les scientifiques cherchent à comprendre les rôles spécifiques de l'ostéocalcine, de la protéine Gla matricielle, de la protéine Gas-6 ou encore même des PIVKA-II ainsi que leurs implications dans la biologie cancéreuse. Plus récemment, avec la découverte de la protéine

Gla Riche (GRP), les mêmes questions se sont également posées. Les résultats des nombreuses études menées sont assez difficiles à interpréter, d'autant plus que celles-ci ont mis en évidence des effets promoteurs et inhibiteurs de tumeurs. Ces effets sont variables et dépendent du type de cancer. (149)

Concernant la protéine Gla Riche, un lien semble pouvoir être tissé entre celle-ci et certains types de cancers caractérisés par des micro-calcifications (cancer de la peau, cancer du sein). Cette protéine, sous forme carboxylée, joue un rôle important dans la régulation de ce processus. Ainsi, les études les plus récentes ont tendance à démontrer une prédominance des formes non-carboxylées de la protéine dans les tissus cancéreux. Cela signe donc l'implication potentielle de la GRP et de la vitamine K dans certains types de cancers. De même, cela met en évidence le rôle protecteur de la GRP et l'éventuel intérêt d'utiliser cette protéine comme marqueur cancérigène afin de permettre un diagnostic plus précoce de ce type de cancers. (149)

A l'inverse, la protéine S pourrait jouer un rôle de promoteur cancérigène. Cela semble être le cas dans plusieurs cancers (prostate, colo-rectal, pulmonaire, lymphomes entre autres). En effet, en se basant sur ses propriétés physiologiques, nous pouvons dire que celle-ci tend à réduire le fonctionnement de notre système immunitaire. Ainsi, elle pourrait bien contribuer à diminuer notre réponse immunitaire face aux cellules cancéreuses et favoriserait donc la survie des cellules tumorales. La stimulation par la protéine S ou Gas-6, et les changements d'expression des récepteurs TAMR au cours de la transformation maligne (sur-exprimée par les cellules malignes), pourrait avoir un impact significatif sur la progression tumorale, l'invasion locale et même le développement de métastases. (150)

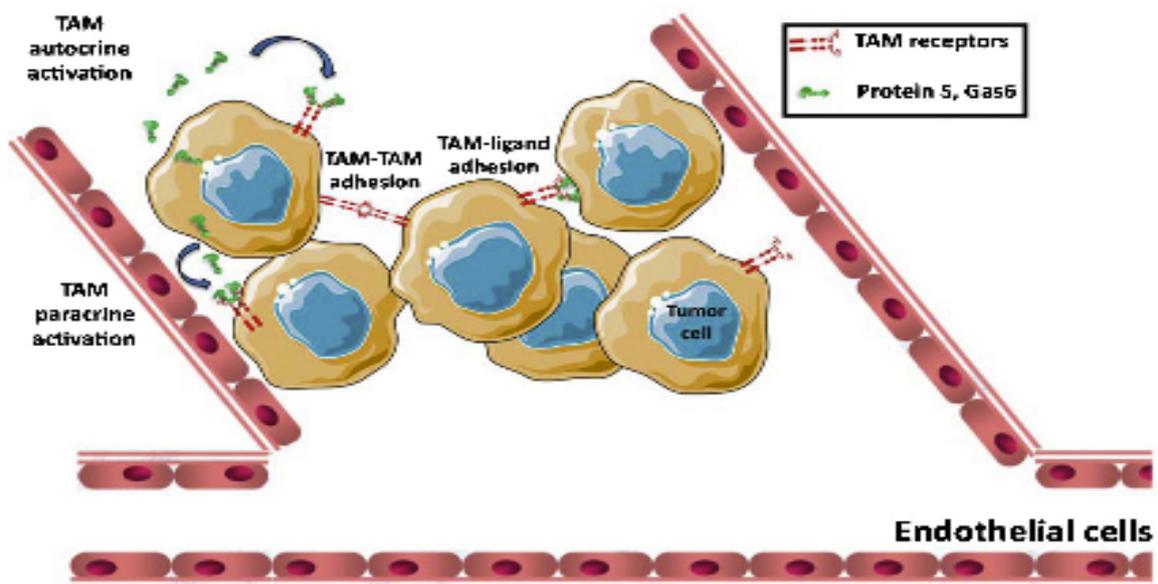


Figure 26 : Schéma illustrant comment la protéine S pourrait influencer la progression tumorale et les métastases : la liaison PS/Gas6-TAMR exprimée à la surface des cellules cancéreuses selon des mécanismes autocrine/paracrine et l'inhibition de la réponse du système de défense de l'hôte pourrait favoriser la survie de ces dernières et leurs migrations métastatiques (150)

III. Cas clinique et rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de la maladie hémorragique du nouveau-né

Pour terminer ce travail, nous débuterons cette dernière partie par une analyse détaillée d'un cas clinique de maladie hémorragique du nouveau-né, par carence en vitamine K. Nous tenterons ensuite de mettre en place divers outils sur lesquels pourra s'appuyer le pharmacien d'officine pour jouer pleinement son rôle de conseiller. En effet, le pharmacien d'officine, de par son étroite proximité avec les patients, est pleinement apte à jouer un rôle de prévention, y compris dans la maladie hémorragique du nouveau-né. Pour cela et afin d'enrayer un peu plus l'incidence de cette pathologie, il m'a paru intéressant de mettre en place à disposition un flyer et un diaporama servant de trame d'entretien et s'adressant donc aux futurs parents ou à d'autres professionnels de santé. Le but est de créer des outils utilisables au quotidien et facilement accessibles pour assurer cette mission.

III.1. Cas clinique

Afin de présenter au mieux le cas clinique, nous allons tenter de respecter la trame de fond qui régit toute rédaction de cas clinique, le but étant de m'initier à ce travail et d'assurer une communication scientifique écrite. Cet exercice présente donc un intérêt notable non seulement dans son expérimentation mais aussi dans le développement professionnel supplémentaire qu'il a pu m'apporter tout au long de sa rédaction. Très clairement, ce cas clinique m'a donné l'idée de ce projet de thèse d'exercice. Grâce à celui-ci et au soutien de mon maître de stage hospitalier, lors de mon passage aux urgences pédiatriques de l'hôpital mère enfant du CHU de Limoges, pour l'une des toutes premières fois, je me suis vu confier une mission de recherche bibliographique, de rédaction et de présentation scientifiques. Ainsi et au vu de l'intérêt grandissant que je portais à ce sujet, il est devenu un autre projet : celui de la rédaction de ma thèse d'exercice.

Pour être le plus juste dans cet exercice, nous allons tenter de respecter les trois étapes essentielles à la rédaction d'un cas clinique :

- Préparation du fond : titre, références, introduction, cas clinique, discussions, conclusions, tableaux et/ou figures si nécessaires, résumés, choix des mots clefs.
- Mise en forme : page de titre, page(s) de résumé, page(s) du cas clinique, page(s) de références, page(s) d'informations complémentaires, page(s) des tableaux et figures.
- Vérifications selon la Checklist CARE (2013).

Cas clinique de maladie hémorragique du nouveau-né par carence en vitamine K

Report of a clinical case of vitamin K deficiency bleeding (VKDB)

D.MALBOS

(Etudiant en pharmacie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de l'université de Limoges)

damien.malbos@etu.unilim.fr

Mots-clefs: Carence en vitamine K ; saignement ; hémorragie ; nouveau-né ; cas clinique / Vitamin K deficiency ; bleeding ; hemorrhage ; newborn ; case report

Résumé : Cas clinique de maladie hémorragique du nouveau-né débutant au 35^{ème} jour de vie, dans un contexte d'accouchement à domicile non compliqué, d'allaitement exclusif au sein, de non-prescription prophylactique de vitamine K à la naissance et de non-information des parents face aux divers facteurs de risque. Forme dite tardive de la maladie avec complications neurologiques faisant suite à une hémorragie cérébrale.

Introduction : La maladie hémorragique du nouveau-né est une des diverses formes d'expression des syndromes hémorragiques qui peut toucher le jeune enfant. Il s'agit d'une pathologie constitutionnelle, ou dite acquise, de la coagulation, qui est principalement due à une carence en vitamine K. Cette hypovitaminose est responsable d'une non-activation des protéines plasmatiques de la coagulation (en particulier des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants : II, VII, IX et X). (1)(2)

Il s'agit d'une affection relativement rare, mais pouvant avoir des conséquences gravissimes. Elle engendre parfois des séquelles irréversibles pour l'enfant en mettant notamment en jeu son pronostic vital. Elle peut revêtir différentes formes d'expressions cliniques et donc provoquer divers types de saignements comme des épistaxis, des hématomes, des saignements aux points de ponctions, des saignements ombilicaux, gastro-intestinaux, des hémorragies digestives, etc. Mais, cela peut également se traduire par des formes hémorragiques plus graves et plus profondes comme des hémorragies cérébrales, hépatiques ou surrénaliennes. On parle alors, dans ce cas, de « maladie hémorragique sévère du nouveau-né ». (1)(2)

Il nous faut distinguer trois formes de maladie hémorragique du nouveau-né. En effet, une classification existe et est basée sur le délai de survenue de la pathologie. On retrouve donc la forme précoce de la maladie, survenant dans les 24 premières heures de vie, la forme dite classique ou intermédiaire qui peut apparaître entre 2 et 14 jours de vie, et enfin la forme dite tardive qui survient, quant à elle, entre 2 semaines et 6 mois de vie. (3)(4)

Les nouveau-nés présentent certaines particularités physiologiques qui leur confèrent un équilibre hémostatique stable mais particulièrement fragile. Ils présentent de faibles réserves en vitamine K responsables d'une hypovitaminose K. Cette dernière est notamment due à un faible transfert foeto-placentaire ; de plus, la vitamine K se retrouve en très faible quantité dans le lait maternel. Les nouveau-nés sont également dotés d'un microbiote intestinal insuffisamment diversifié pour produire lui-même certaines formes de vitamine K. D'autres causes peuvent également être retenues comme la prise de certaines médications au cours de la grossesse (anticonvulsivants, antituberculeux, anticoagulants), toute cause secondaire de malabsorption digestive de vitamine K (diarrhées, vomissements, prises de certains antibiotiques responsables de la destruction du microbiote intestinal du jeune enfant), toute déficience du système hépatique (hépatite, déficit en α 1-antitrypsine, atrésie des voies biliaires, cholestase, ictères, etc.), la mucoviscidose, une déficience congénitale en facteurs vitamine K-dépendants ou encore des conditions de naissance traumatiques pour le nouveau-né. (5)(6)(7)(8)(9)

Cas clinique : Le cas clinique présenté ci-dessous concerne un nouveau-né, de sexe masculin, né à terme (39^{ème} semaine d'aménorrhée), dans un contexte de naissance à domicile, voulu et prévu. L'accouchement s'est déroulé sans complication particulière à souligner. Il a été retenu pour le nouveau-né un poids de naissance de 3460 g, une taille de 51 cm et un périmètre crânien de 34,5 cm. La stratégie d'alimentation adoptée par les parents fut un allaitement maternel exclusif au sein. Dans les jours suivant sa naissance, l'enfant a connu une bonne croissance staturo-pondérale.

Au 35^{ème} jour de vie, le nourrisson a présenté un épisode d'hématémèse, et le lendemain (soit le 36^{ème} jour de vie), un épisode de rectorragie à sang rouge. Les parents ont alors décidé de consulter leur médecin généraliste. Face au tableau clinique dont souffrait l'enfant, ce dernier a retenu alors plusieurs hypothèses étiologiques : l'hématémèse serait liée à un reflux gastro-œsophagien avec œsophagite et la rectorragie s'expliquerait par l'allaitement exclusif au sein. Les diverses causes possibles de rectorragie à sang rouge chez un nouveau-né sont les suivantes : fissures au niveau du mamelon et ingestion de sang lors de la tétée, fissures ou ulcérations anales, intolérance aux protéines de lait de vache primaire ou secondaire (syndrome hémolytique et urémique : SHU). Ainsi le médecin généraliste a retenu comme diagnostic un reflux gastro-œsophagien avec œsophagite et a décidé d'instaurer le traitement suivant : alginate de sodium/bicarbonate de sodium (GAVISCON[®]) en association avec de l'ésoméprazole (INEXIUM[®]).

3 jours plus tard (38^{ème} jour de vie), les parents ont adressé leur nouveau-né aux urgences pédiatriques. A l'arrivée, le tableau clinique a été considéré comme particulièrement grave. La prise en charge adoptée précédemment n'a pas permis une amélioration du tableau clinique dont souffrait l'enfant et l'état de ce dernier a continué à se dégrader. La maman a rapporté une hyperthermie depuis 3 jours, des mouvements anormaux au domicile, une diminution des tétées depuis la veille et une certaine hypotonie. A l'arrivée aux urgences pédiatriques, l'enfant présentait un poids de 4690 gr, une température rectale à 35,3°C, une fréquence cardiaque de 153 bpm qui s'est normalisée rapidement à 100 bpm et qui faisait suite à une bradycardie, une tension artérielle à 120/84 mmHg et une saturation en oxygène à 100 % bien que l'enfant ait présenté des bradypnées et plusieurs pauses respiratoires. Le nouveau-né était geignard, grognon, avec des pleurs inconsolables, un teint ictérique, des fontanelles bombées et une absence de poursuite oculaire. De même, une hypertonie axiale

accompagnée de mouvements anormaux des membres supérieurs a été retrouvée. Enfin, il nous faut noter une hépatomégalie à 1 travers de doigts et un ptosis de la paupière gauche. Face à la gravité de son état, l'enfant a été immédiatement transféré en service de réanimation pédiatrique pour la suite de sa prise en charge. L'intubation du nouveau-né a alors été décidée (sous atropine, sufentanil, célocurine) ainsi que la mise en place d'un traitement antiviral à base de ZOVIRAX® (20mg/kg/8h) en complément du traitement antibiotique précédemment initié aux urgences, face à la suspicion de méningite encéphalo-herpétique (céphalosporine de 3^{ème} génération : céfotaxime à 200 mg/kg/j en IVD + gentamycine : 25 mg/kg). De même, parallèlement au traitement anti-infectieux, a été mis en place un traitement *via* GARDENAL® (20 mg/kg en dose de charge). Le bilan initial a rapporté les éléments suivants : CRP à 1 mg/mL, PCT à 0,26 µg/L, lactates à 4,4 mmol/L, ASAT à 107 UI/L, ALAT à 92 UI/L, gamma-GT à 115 UI/L, gaz du sang : pH à 7,38, pCO₂ à 28,3 mmHg, bicarbonate à 16,5 mmol/L, base excess à -7,5, bilirubine à 149/56 µmol/L. La NFS a mis en évidence une anémie avec une hémoglobine à 8,2 g/dL, une thrombocytose avec des plaquettes à 537 000/mm³, des globules blancs à 11 700/mm³ et des PNN à 6840/mm³. Le bilan de coagulation a retrouvé, quant à lui, un TP < à 10 %, un TCA à 3,75, un facteur II à 2 (augmenté), un facteur I (Fg) à 4,24 (augmenté) et un facteur V à 92 % (normal).

La réalisation de la ponction lombaire, qui était initialement souhaitée, a dû être différée au vu des troubles de coagulation préoccupants (TP inférieur à 10 % et TCA supérieur à 2). Il a été d'abord décidé une correction de la coagulation avec du plasma frais congelé. La ponction lombaire a alors été réalisée par la suite et a retrouvé moins d'un élément avec une biochimie du LCR normale. L'examen direct bactériologique fut négatif.

L'administration d'un premier volume de 76 mL de plasma frais congelé puis d'un second de 60 mL a permis une correction complète des troubles de la coagulation. De même, ont été administrés des concentrés globulaires à base de globules rouges selon un volume total de 90 mL.

Face à ce tableau clinique prédominant et particulièrement inquiétant (absence de contact, pupille gauche en myosis, pupille droite intermédiaire non réactive, fontanelle antérieure bombée associée à un NIRS 40 en cérébral), il a été décidé de pratiquer plusieurs examens complémentaires. Une électroencéphalographie a initialement retrouvé un tracé symétrique avec des surcharges de rythmes rapides, diffus et abondants mais sans activité de nature épileptique. Les EEG qui ont suivi, ont rapporté une activité cérébrale pauvre, peu ample et non réactive pouvant être en lien avec la sédation de l'enfant, mais signaient surtout une souffrance cérébrale diffuse, assez marquée et évoquant un pronostic vital et fonctionnel sombre. Les scanners cérébraux ont mis tout d'abord en évidence une hémorragie méningée sous-arachnoïdienne avec hypertension intracrânienne, effet de masse, diminution de la vascularisation du territoire sylvien gauche et début d'engagement temporal gauche. Dans ce contexte, les médecins ont alors décidé de réduire l'hypertension intracrânienne en administrant au nouveau-né du MANNITOL 1g/kg et ainsi de le protéger des facteurs d'agression cérébrale secondaire d'origine systémique (ACSOS). Un second avis spécialisé a été demandé et la pose d'un système de mesure de la pression intracrânienne a été adoptée afin de mieux contrôler l'hypertension intracrânienne, ainsi que l'administration de doses croissantes de noradrénaline afin de maintenir une pression artérielle moyenne correcte. Une première IRM a également été prescrite et a permis de réfuter toute malformation artério-veineuse et a pu mettre en évidence un aspect stable de

l'hémorragie méningée. La seconde IRM, réalisée dans les jours suivants, a montré une persistance des dépôts d'hémosidérine au niveau de la fosse cérébrale postérieure sans remaniement du vermis et du parenchyme cérébelleux. Des images de nécroses corticales laminaires relativement étendues et un remaniement des voies motrices droite et gauche, en rapport avec le processus anoxo-ischémique ont également été soulignés. Sur le plan cardiaque, une insuffisance cardiaque gauche a été initialement retrouvée avec une fraction d'éjection à 26 % et une fraction de raccourcissement à 13 %, ainsi qu'un dosage de proBNP à 17 800. Un soutien hémodynamique avec de l'adrénaline et COROTROPE® (milrinone) a été instauré. Ce traitement a été arrêté assez rapidement, devant l'amélioration clinique qui a pu être notée. La pression artérielle moyenne s'est ensuite stabilisée sans support et une bonne diurèse a été constatée.

Une surveillance étroite, en service de réanimation, a été poursuivie jusqu'à un transfert dans un autre CHU à J17 (décision de la famille). Plusieurs imageries cérébrales de contrôle ont été réalisées et ont montré une absence d'amélioration concernant l'importante hémorragie cérébrale du nouveau-né.

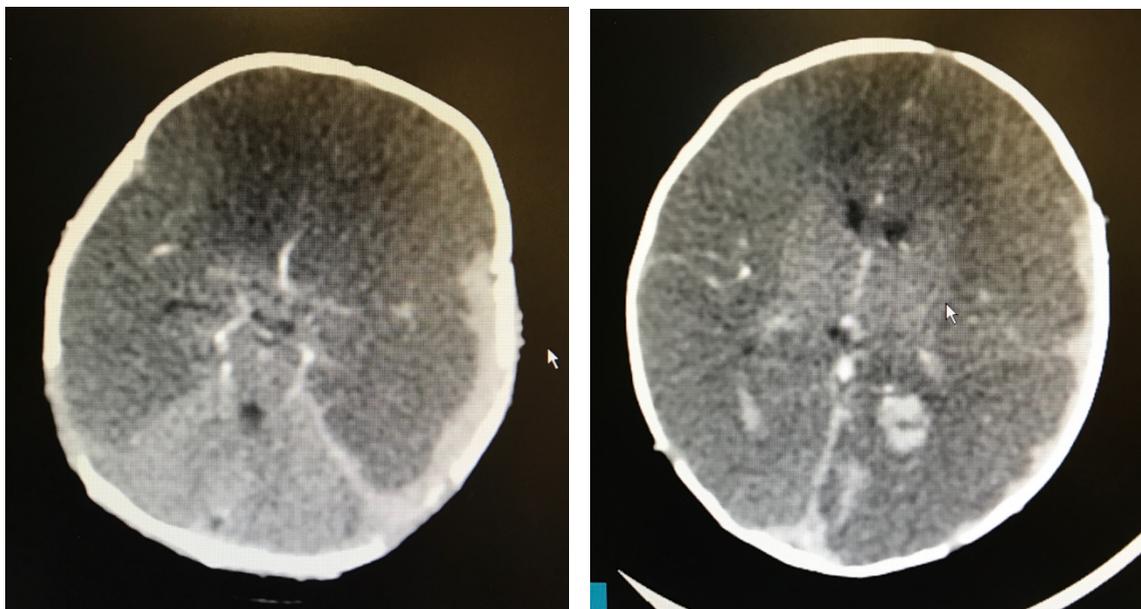


Figure 27 : CT-scan montrant plusieurs zones hémorragiques

Discussion : La maladie hémorragique du nouveau-né présente une incidence relativement faible. Cependant, il est possible de la rencontrer encore de nos jours, et ce malgré les recommandations précises concernant la prophylaxie vitaminique qui doit être systématiquement administrée à la naissance. Plusieurs facteurs de risque peuvent majorer sa survenue. C'est le cas, par exemple, de l'équilibre hémostatique particulièrement fragile, mais stable, des nouveau-nés. De même, plusieurs autres facteurs semblant anodins impliquent des précautions particulières et une information précise de la part des professionnels de santé aux futurs parents. Notre cas clinique décrit, certes, une forme tardive de la maladie hémorragique du nouveau-né mais ce qui est particulièrement frappant ici est relatif à la multiplication des facteurs de risque faisant suite à plusieurs négligences :

- Absence d'information et de prescription prophylactique de vitamine K à la naissance,

- Absence d'information sur le facteur de risque de MHNN si allaitement exclusif au sein,
- Absence d'information sur le facteur de risque de MHNN si accouchement à domicile,
- Prise en charge et suivi de grossesse insuffisants, en lien avec une mobilité importante des parents (gens du voyage),
- Négligence de la gravité potentielle des premiers symptômes hémorragiques.

Conclusion : La maladie hémorragique du nouveau-né est une pathologie particulièrement grave, touchant les jeunes enfants, dans leurs premiers jours ou premiers mois de leur vie. Le pronostic vital peut se retrouver engagé, et les séquelles neurologiques qui peuvent en découler sont bien souvent irréversibles. L'ensemble des nouveau-nés est concerné et plusieurs facteurs de risque majorent la survenue de cette pathologie. Cependant, la prophylaxie vitaminique K permet de réduire l'incidence de la pathologie et est donc essentielle. Il en est de même pour la précocité de prise en charge puisque tout retard diagnostique ou thérapeutique constitue un élément péjoratif.

Références :

1. Rise in Late Onset Vitamin K Deficiency Bleeding in Young Infants Because of Omission or Refusal of Prophylaxis at Birth | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 17 oct 2019]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0887899414001416?token=157897BBCB2044013235836C3762F399103D54021CB2930BC24C520A994CF163B4AA6F20224E1C28F09618094F82F800>
2. Pédiatrie - Maladies infectieuses - Présentation - EM consulte [Internet]. [cité 21 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/829592/syndromes-hemorragiques-du-nouveau-ne>
3. Vitamin K in neonates: facts and myths. Blood Transfus 17232007. janv 2011;9(1):4.
4. Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. Blood Rev. 1 mars 2009;23(2):49-59.
5. Mandelbrot L, Guillaumont M, Leclercq M, Lefrère JJ, Gozin D, Daffos F, et al. Placental transfer of vitamin K1 and its implications in fetal hemostasis. Thromb Haemost. 30 août 1988;60(1):39-43.
6. Motohara K, Matsukane I, Endo F, Kiyota Y, Matsuda I. Relationship of Milk Intake and Vitamin K Supplementation to Vitamin K Status in Newborns. Pediatrics. 1 juill 1989;84(1):90-3.
7. Mountain KR, Hirsh J, Gallus AS. NEONATAL COAGULATION DEFECT DUE TO ANTICONVULSANT DRUG TREATMENT IN PREGNANCY. The Lancet. 7 févr 1970;295(7641):265-8.
8. Rapoport S, Dodd K. Hypoprothrombinemia in infants with diarrhea. Am J Dis Child 1911. juin 1946;71:611-7.
9. Verghese T, Beverley D. Vitamin K deficient bleeding in cystic fibrosis. Arch Dis Child. 1 juin 2003;88(6):553-553.

III.2. Flyer destiné aux futurs parents

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé de proximité. De par ses compétences professionnelles et la confiance de la population à son égard, il est apte à jouer un rôle légitime de prévention. Les hautes instances de santé nous confient davantage de missions faisant ainsi évoluer la profession et nous permettant d'étendre toujours un peu plus cette place de soutien et de professionnel référent aux yeux de la population. Nous sommes donc des acteurs de santé mobilisés, impliqués, vers lesquels peuvent se tourner les patients, et notamment les futurs parents pour obtenir une écoute attentive et certaines réponses à leurs questionnements.

Bien que présentant une incidence relativement faible, la maladie hémorragique du nouveau-né par carence en vitamine K est encore trop fréquemment rencontrée. Ces conséquences particulièrement graves en font une maladie à cibler et à prévenir. Il m'a donc paru intéressant d'élaborer un outil papier, facilement distribuable à tous les futurs parents, pour leur faire prendre conscience de la nécessité absolue de la prophylaxie vitamine K. En parallèle de cet outil, une aide, sous forme d'entretien, leur permettant de comprendre ce qu'est la maladie hémorragique du nouveau-né et de mieux appréhender la symptomatologie de cette dernière, leur serait systématiquement proposée (Cf. partie III.3).

Voici, le dépliant élaboré :

Figure 28 : Flyer pharmacie "La vitamine K : une attention indispensable" à destination des futurs parents



LA MALADIE HÉMORRAGIQUE DU NOUVEAU-NÉ ?

- Syndrome hémorragique touchant le jeune enfant dans ses premiers jours ou premiers mois de vie
- Elle est responsable de divers saignements aux conséquences pouvant être graves et irréversibles
- Liée à un déficit en vitamine K et à un équilibre sanguin fragile

QUELLES SONT LES CAUSES ?

- Faibles réserves en vitamine K
- Absence de supplémentation en vitamine K
- Allaitement exclusif au sein, si non supplémentation
- Troubles digestifs (diarrhées)
- Incapacité du nouveau-né à produire lui-même la vitamine K
- Prise de certains médicaments au cours de la grossesse

QUELS SYMPTOMES ?

- Saignements de nez
- Saignements des gencives
- Hématomes
- Saignements anaux
- Régurgitations de sang
- Fontanelles bombées
- Pleurs inconsolables
- Fatigue excessive

COMMENT RÉAGIR FACE AUX SYMPTOMES ?

Consultation médicale en urgence ou composez le 15





LA VITAMINE K

UNE ATTENTION INDISPENSABLE





QU'EST-CE QUE LA VITAMINE K ?

La vitamine K regroupe plusieurs molécules essentielles au bon fonctionnement de notre organisme.

Bien que soluble dans les graisses, et donc stockable dans notre tissu adipeux, nos réserves restent faibles.

QUEL EST SON RÔLE ?

Essentielle au processus de coagulation

- Grâce à elle, plusieurs réactions en chaînes peuvent se dérouler et ainsi permettre une bonne régulation de notre fluidité sanguine
- En cas de carence : un risque hémorragique apparaît

QUELLES SONT LES SOURCES ?

Chez le nouveau-né, les sources sont assez limitées :

- Supplémentation médicamenteuse à la naissance et dans ses premiers jours de vie
- Allaitement : laits artificiels / maternisés

QUELS SONT LES BESOINS ?

Les faibles réserves et les conséquences graves de toute carence ont permis de fixer les besoins chez le nouveau-né à :

10 microgrammes/jour

Le respect de ces besoins quotidiens est essentiel et peut être assuré simplement par le bon suivi du schéma de supplémentation recommandé.

“

RECOMMANDATIONS FRANÇAISES

NOUVEAU-NÉS

En France, est proposée systématiquement une supplémentation en vitamine K à tout nouveau-né.

Les hautes autorités de santé ont défini des recommandations permettant d'assurer les besoins nécessaires en vitamine K des nouveau-nés et ainsi garantir un faible risque hémorragique.

ENFANT NÉ À TERME

- Sans risque de maladie hémorragique
 - 3 doses de 2 mg de vitamine K par voie orale : administrées à la naissance, au 4ème jour de vie, et éventuellement à 4 semaines si allaitement exclusif au sein
- Avec risque de maladie hémorragique
 - 3 doses de 2 mg de vitamine K par voie orale ou 3 doses d' 1 mg par voie injectable : administrées à la naissance, au 4ème jour de vie et à 4 semaines

ENFANT PRÉMATURÉ

- Nouveau-né < 1500 gr :
 - 0,5 mg de vitamine K par voie injectable à la naissance, puis 1 mg par voie orale jusqu'au terme corrigé.
- Nouveau-né > 1500 gr :
 - 1 mg de vitamine K par voie injectable à la naissance, puis 2 mg par voie orale jusqu'au terme corrigé

III.3. Entretien pharmaceutique maladie hémorragique du nouveau-né avec les futurs parents

Les hautes instances de santé, les patients, et de plus en plus de professionnels de santé font confiance au pharmacien d'officine. Pour aller encore plus loin en termes de prévention, il m'a paru intéressant de dresser une trame d'entretien pharmaceutique.

Le but est simple : arriver à mettre en place un outil de prévention, facilement accessible aux futurs parents, aisément mis en place en officine et le moins chronophage possible. Cependant, il doit être suffisamment clair et compréhensible par les patients, et permettre une prise de conscience du risque de maladie hémorragique du nouveau-né, de ses causes, de ses facteurs de risque, de ses moyens de prévention, de sa symptomatologie précoce et de l'intérêt indispensable de la supplémentation en vitamine K.

Il s'adresserait à tous les futurs parents qui souhaiteraient avoir des informations supplémentaires sur cette pathologie. L'éventuelle proposition d'un entretien pharmaceutique, à titre gratuit, se ferait au moment de la délivrance du flyer (Cf. partie III.2) ou dès lors qu'une femme enceinte se présenterait à l'officine et/ou en éprouverait le besoin.

Il se déroulerait dans un espace clos et confidentiel, sur rendez-vous ou si le pharmacien et/ou les patients disposent d'un temps libre d'une vingtaine de minutes devant eux. Un support numérique visuel (type diapositives) viendrait faciliter la démarche. Le pharmacien proposerait une information préventive selon une durée maximale de 10 minutes, auquel il associerait ensuite, un temps d'échange de 10 minutes avec les futurs parents afin de répondre aux questions qu'ils pourraient se poser...

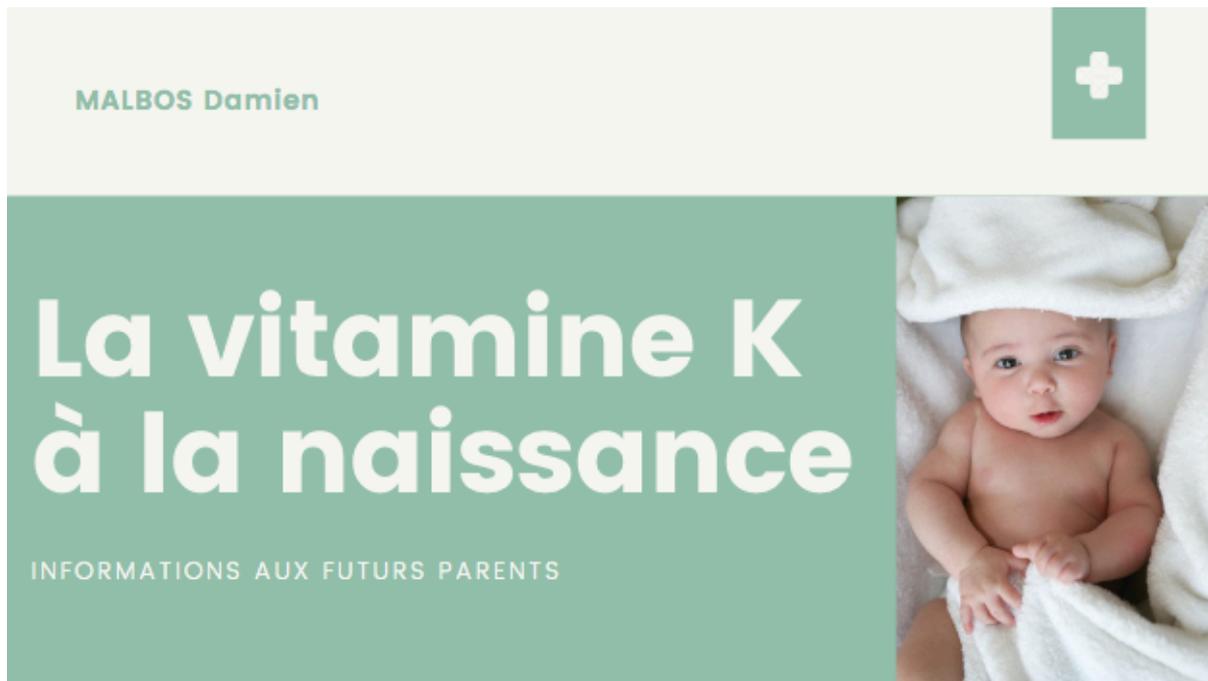
III.3.1. Démarche de l'entretien

- Quoi ? prévention de la maladie hémorragique du nouveau-né et explications de l'intérêt la prophylaxie vitamine K.
- Pour qui ? futurs parents, y compris ceux ayant déjà eu un ou plusieurs enfants.
- Par qui ? pharmacien d'officine.
- Pourquoi ? bien que de faible incidence, la maladie hémorragique du nouveau-né est encore trop souvent rencontrée. Ses conséquences graves et irréversibles en font une pathologie à ne pas négliger. La supplémentation prophylactique en vitamine K à la naissance constitue un moyen de prévention simple et efficace. La prise de conscience de son intérêt, par les futurs parents, peut permettre de renforcer son efficacité grâce à une meilleure observance notamment de la troisième dose. De plus, la connaissance des premiers symptômes de la maladie peut permettre une prise en charge plus rapide et constitue, sans le moindre doute, un gain de chance pour le nouveau-né.
- Comment ? support visuel informatique type power point + support papier type flyer + fournitures nécessaires à une prise de note.
- Où ? espace clos et confidentiel de l'officine, permettant aux parents et au pharmacien de s'asseoir pour créer un climat de confiance.

- Quand ? un entretien selon une durée totale de 20 minutes (10 min de présentation théorique + 10 min d'échange avec les parents), +/- prise de rendez-vous, durant les horaires d'ouverture publique de la pharmacie.

Figure 29 : Diapositives servant au support visuel "La vitamine K à la naissance"

III.3.2. Le support visuel de l'entretien



Présentation : du pharmacien, de la durée (10+10 minutes), du but de l'entretien : prise de conscience du risque de maladie hémorragique du nouveau-né, causes, facteurs de risque, moyens de prévention, symptomatologie, intérêt de la supplémentation en vitamine K



Insister donc sur l'intérêt de bien surveiller si un apport suffisant de vitamine K est assuré, et ce dès la naissance, et dans les premiers jours de vie.

QU'EST CE QUE LA MALADIE HÉMORRAGIQUE DU NOUVEAU-NÉ?

Maladie responsable de saignements...

- Touche les nouveau-nés :
 - Premiers jours -> premiers mois de vie
- Saignements aux conséquences graves et irréversibles
- Déficit en vitamine K + équilibre sanguin fragile



- Préciser qu'il s'agit d'une pathologie relativement rare, mais que pour réduire encore plus sa fréquence, une connaissance de celle-ci de la part des parents est intéressante.
- En effet, cela peut être de simples saignements, mais si on ne la prend pas en charge rapidement, des complications graves avec des saignements non visibles ou d'organes peuvent apparaître et mettre en jeu le pronostic vital de l'enfant et entraîner des séquelles.
- Le système sanguin du nouveau-né est certes stable mais il reste fragile, un manque de vitamine K peut tout déstabiliser.

QUELLES SONT LES CAUSES ?

Le manque de vitamine K

- N°1 : Absence d'apport à la naissance
- Faibles réserves
- Incapacité à produire lui-même la vitamine K
- Troubles digestifs : diarrhées, vomissements
- Prises de certains médicaments lors de la grossesse ou par le nouveau-né
- Prématurité / accouchement compliqué

- Réserves hépatiques très faibles, stockage dans les graisses très faible
- Ne possède pas la diversité bactérienne au niveau digestif pour la produire
- Troubles digestifs synonymes de malabsorption (diarrhées/vomissements)
- Certains antiépileptiques ou anticoagulants pris par la maman (rassurer si ce n'est pas le cas) ou certains antibiotiques chez le nouveau-né = malabsorption suite à des diarrhées

QUELS SONT LES SYMPTOMES ?



Des saignements...

- SAIGNEMENTS DE NEZ
- SAIGNEMENTS DES GENCIVES
- HÉMATOMES
- SAIGNEMENTS ANAUX
- REGURGITATIONS DE SANG
- MAIS AUSSI :
 - FONTANELLES BOMBÉES
 - PLEURS INCONSOLABLES
 - FATIGUE EXCESSIVE



Ne négligez aucun saignement...

- Des saignements tout d'abord visibles et pouvant sembler anodins mais qu'il ne faut surtout pas négliger, il faut les signaler avant que les saignements ne deviennent internes et plus graves.
- A surveiller dès la naissance jusqu'à plusieurs mois de vie.

Comment réagir face aux symptômes ?



RESTEZ CALME MAIS AGISSEZ RAPIDEMENT...

- Appelez un professionnel de santé
- Composez le 15



Professionnel de santé



Urgences pédiatriques

- C'est une urgence, mais il ne faut pas paniquer.
- Demander de l'aide auprès d'un professionnel de santé devant l'importance ou la persistance des saignements : médecin généraliste, pédiatre, éventuellement le 15.
- La précocité de la prise en charge permet de réduire le risque de séquelles et de formes graves : c'est un gain de chance pour le bébé.



Qu'est ce que la vitamine K ?



LA VITAMINE K :

- Plusieurs formes : K1 / K2 / K3
- Soluble dans les graisses -> tissus adipeux ?

Faibles réserves!!

Carence = Saignement

QUEL EST SON RÔLE ?

- Indispensable à la coagulation
- -> fluidification non-excessive du sang

LES SOURCES CHEZ LE NOUVEAU-NÉ :

- Supplémentation à la naissance
- Allaitement : laits artificiels / maternisés

Sources limités !!

Des besoins impératifs

LES BESOINS DU NOUVEAU-NÉ :

- Faibles réserves + production impossible
- 10 microgrammes / jour

- K1 et K2 : naturelles ; K3 : synthétique / stockage dans les graisses très faible.
- Coagulation : grâce à la vitamine K, plusieurs réactions en chaînes ont lieu pour avoir un équilibre de fluidité de sang / si pas assez fluide : pas de perfusion sanguine des organes, si trop fluide : saignements.
- Sources : bébé ne boit que du lait alors les sources alimentaires solides sont impossibles, on en trouve donc que dans le lait et +++ dans les laits artificiels car y a une réglementation stricte au niveau de la composition.
- Besoins : à respecter impérativement au vu des conséquences possibles de la carence, des faibles réserves, de l'impossibilité à produire lui-même la vitamine K. La supplémentation à la naissance est un moyen simple et efficace pour assurer.

L'allaitement, un facteur de risque ?



NON SAUF SI...

- Non-respect des règles d'apport supplémentaire en vitamine K

POURQUOI ?

- Faible passage de la vitamine K dans le lait maternel
- Diversité microbiologique moindre

COMMENT EVITER CE RISQUE ?

- Penser à la troisième dose de vitamine K à la 4ème semaine de vie

- Vitamine K = molécule trop volumineuse pour passer dans le lait maternel / pas assez de variétés de bactéries au niveau digestif pour la produire (comparaison laits artificiels).



Un apport dès la naissance de vitamine K*

1 DOSE À LA
NAISSANCE

1 DOSE À 4 JOURS
DE VIE

1 DOSE À 4
SEMAINES DE VIE**




Comment
réduire ce
risque de
carence en
vitamine K ?

*2 mg par voie orale ou 1 mg par
voie injectable
**Facultatif si allaitement artificiel

- 3 doses pour tous les bébés : voie orale ou voie injectable : voie orale est préférée et aussi efficace.
- Avec 3 doses, les besoins sont assurés.
- La 3^{ème} dose est facultative si lait artificiel et très fortement recommandée si allaité au sein.

Merci pour votre attention...

L'ÉQUIPE OFFICINALE RESTE À
VOTRE DISPOSITION TOUT AU
LONG VOTRE GROSSESSE...



- Remercier pour l'attention et préciser qu'on les accompagne pendant toute la grossesse.
- Ouvrir le dialogue pour la partie échanges et questions.
- Essayer de dresser le profil des parents, leurs craintes et leurs éventuelles attentes.

Conclusion

Maladie hémorragique du nouveau-né, généralités sur la vitamine K, cas clinique, sont autant d'éléments que nous avons essayé de définir au mieux pour arriver à la mise en place d'outils de prévention mobilisables et applicables par un pharmacien d'officine.

La maladie hémorragique par carence en vitamine K est un syndrome hémorragique qui touche le nouveau-né, dans ses premiers jours et premiers mois de vie. Elle est causée par une carence en vitamine K à l'origine de troubles de la coagulation. Ces derniers peuvent entraîner des conséquences graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital de l'enfant et être responsables de séquelles irréversibles. Les nouveau-nés présentent des caractéristiques et des particularités hémostatiques qui leur sont propres, et qui évoluent jusqu'à 9 mois de vie extra-utérine. Doté d'un équilibre hémostatique stable et satisfaisant, le nouveau-né reste pour autant fragile avec de faibles taux en facteurs vitamine K-dépendants. Plusieurs causes majorent le risque d'hypovitaminose K, et donc de maladie hémorragique. Celle-ci s'explique, entre autres, par un faible transfert fœto-placentaire, un microbiote intestinal non suffisamment diversifié, un faible passage dans le lait maternel, des troubles de malabsorption digestive, une immaturité hépatique ou encore par certains facteurs iatrogéniques. Trois formes existent et sont définies selon le délai d'apparition des premiers symptômes. La forme dite tardive, survenant entre 15 jours et 6 mois de vie, est considérée comme celle de plus mauvais pronostic et pour laquelle les séquelles neurologiques sont les plus lourdes. La maladie hémorragique du nouveau-né se traduit donc par diverses formes de saignements comme des épistaxis, des gingivorragies, des hémoptysies, la formation d'ecchymoses, des saignements aux points de ponctions, etc. et dans les formes les plus graves par des hémorragies cérébrales, intra-thoraciques, intra-abdominales ou encore gastro-intestinales. Le diagnostic clinique et biologique est donc caractéristique et permet, en s'appuyant sur des techniques d'imagerie, de réfuter les autres hypothèses diagnostiques. La rapidité de ce diagnostic, ainsi que celle de prise en charge et d'initiation des thérapeutiques corrigeant les troubles de coagulation (vitamine K, plasma frais congelé, complexe prothrombique) conditionnent le pronostic final et permettent de limiter les séquelles neurologiques.

La vitamine K joue donc un rôle clé dans la maladie hémorragique du nouveau-né. Il s'agit de composés liposolubles dotés d'une structure moléculaire commune. On distingue 2 formes de vitamine K naturelles, la phylloquinone d'origine végétale, et la ménaquinone d'origine animale et issue d'une production bactérienne intestinale. La troisième forme est, quant à elle, synthétique (ménadione). La vitamine K est essentielle à la modulation fonctionnelle des protéines vitamine K-dépendantes, et est donc dotée de plusieurs propriétés physiologiques indispensables au maintien d'une bonne hémostase. Elle joue en réalité le rôle de cosubstrat enzymatique à la réaction de gamma-carboxylation, et est donc étroitement liée à la gamma-glutamyl-carboxylase. Sa fonction la plus connue est celle d'activation des protéines de la coagulation dont les facteurs II, VII, IX et X ainsi que des protéines C et S. Elle est donc indispensable au maintien de l'équilibre hémostatique.

Bien que la supplémentation en vitamine K, dès les premiers jours de vie du nouveau-né, diffère d'un pays à l'autre, le schéma d'administration de trois doses de 2 mg, par voie orale, constitue un moyen prophylactique simple et efficace pour limiter le risque de maladie hémorragique du nouveau-né. La surveillance des autres facteurs de risque et une adaptation du schéma prophylactique, dans certaines situations, restent indispensables.

Pour terminer, soulignons qu'il nous est possible, nous pharmaciens d'officine, de davantage limiter le risque de survenue de maladie hémorragique du nouveau-né en jouant un rôle préventif. Un accompagnement étroit des parents tout au long de la grossesse, et dans les premiers mois de vie du jeune enfant, permettrait de réduire son incidence. En s'appuyant sur des outils simples de prévention, comme un flyer ou en mettant en place un entretien visant à informer les parents sur cette pathologie, sa prévention et les éléments à surveiller au cours des premiers mois de vie de l'enfant, ainsi qu'une implication et une responsabilisation des parents seraient possibles. Cela permettrait, sûrement, une meilleure adhésion au schéma prophylactique recommandé, et permettrait (concéderait à) une prise en charge plus rapide et donc un gain de chance pour le nouveau-né en cas de survenue d'hémorragies.

Références bibliographiques

1. McNinch A. Vitamin K deficiency bleeding: Early history and recent trends in the United Kingdom. *Early Hum Dev.* 1 juill 2010;86(1, Supplement):63-5.
2. Townsend CW. Townsend CW. The hemorrhagic disease of newborn. *Arch Pediatr.* 1894;11:559-65. 1894;arch pediatric.
3. Ivanov DO, Олегович ИД. History of the study of hemorrhagic disease of newborns. *Pediatr St Petersburg.* 15 août 2017;8(4):118-25.
4. Dam H. The antihaemorrhagic vitamin of the chick. *Biochem J.* juin 1935;29(6):1273-85.
5. Salomonsen L. On the prevention of hemorrhagic disease of the newborn by the administration of cow's milk during the first two days of life. *Acta Paediatr.* 1940;28(1):1-7.
6. Lehmann J. VITAMIN K AS A PROPHYLACTIC IN 13,000 INFANTS. *The Lancet.* 15 avr 1944;243(6294):493-4.
7. R. Chamberlain, G. Chamberlain, B. Howlett, A. Claireaux. British births 1970. A survey under the joint auspices of the National Birthday Trust Fund and the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Heinemann Med Publ.* 1975;2.
8. HAEMORRHAGIC DISEASE OF THE NEWBORN RETURNS - ScienceDirect [Internet]. [cité 17 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.ezproxy.unilim.fr/science/article/pii/S0140673683919219>
9. Rise in Late Onset Vitamin K Deficiency Bleeding in Young Infants Because of Omission or Refusal of Prophylaxis at Birth | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 17 oct 2019]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0887899414001416?token=157897BBCB2044013235836C3762F399103D54021CB2930BC24C520A994CF163B4AA6F20224E1C28F09618094F82F800>
10. Pédiatrie - Maladies infectieuses - Présentation - EM consulte [Internet]. [cité 21 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/829592/syndromes-hemorragiques-du-nouveau-ne>
11. Hascoët J-M, Picaud J-C, Lapillonne A, Boithias-Guerot C, Bolot P, Saliba E. Vitamine K chez le nouveau-né : mise à jour des recommandations. *Arch Pédiatrie.* 1 sept 2017;24(9):902-5.
12. Shearer MJ. Vitamin K. *The Lancet.* 28 janv 1995;345(8944):229-34.
13. Vitamin K in neonates: facts and myths. *Blood Transfus* 17232007. janv 2011;9(1):4.
14. Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. *Blood Rev.* 1 mars 2009;23(2):49-59.
15. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Pediatrics.* juill 2003;112(1 Pt 1):191-2.
16. von Kries R. Vitamin K prophylaxis--a useful public health measure? *Paediatr Perinat Epidemiol.* janv 1992;6(1):7-13.
17. Autret-Leca E, Jonville-Béra AP. Vitamin K in neonates: how to administer, when and to whom. *Paediatr Drugs.* 2001;3(1):1-8.
18. Victora CG, Van Haecke P. Vitamin K prophylaxis in less developed countries: Policy issues and relevance to breastfeeding promotion. *Am J Public Health.* févr 1998;88(2):203-9.
19. Faye B-F, Sylla A, Seck M, Sall A, Toure A-O, Gueye N-R, et al. Aspects diagnostique et évolutif des syndromes hémorragiques du nouveau-né à Dakar. *Arch*



Pédiatrie. 1 févr 2013;20(2):164-70.

20. Lasne D, Hurtaud M-F. Particularités de l'hémostase du nouveau-né. Rev Francoph Lab. 1 janv 2019;2019(508):72-80.
21. Gruel Y. Particularités de l'hémostase chez le nouveau-né et implications en pathologie. Arch Pédiatrie. 1 sept 2010;17:S93-100.
22. Physiologie de l'hémostase [Internet]. MHEMO. [cité 16 déc 2019]. Disponible sur: <https://mhemmo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/>
23. Revel T de, Doghmi K. Physiologie de l'hémostase. Datatraitess122-35633 [Internet]. [cité 23 oct 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/23662#N10163>
24. Besson-Leaud M, Aucher C, Boniface C. Prophylaxie de la maladie hémorragique tardive du nouveau-né par la vitamine K1 à la naissance. Arch Pédiatrie. 1 janv 1996;3(1):89-90.
25. Mandelbrot L, Guillaumont M, Leclercq M, Lefrère JJ, Gozin D, Daffos F, et al. Placental transfer of vitamin K1 and its implications in fetal hemostasis. Thromb Haemost. 30 août 1988;60(1):39-43.
26. Shearer MJ, Barkhan P, Rahim S, Stimmler L. PLASMA VITAMIN K1 IN MOTHERS AND THEIR NEWBORN BABIES. The Lancet. 28 août 1982;320(8296):460-3.
27. *Bifidobacterium*. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 20 déc 2019]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bifidobacterium&oldid=158141114>
28. Zipursky A. Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Newborns. Br J Haematol. 1999;104(3):430-7.
29. Greer FR, Marshall SP, Foley AL, Suttie JW. Improving the Vitamin K Status of Breastfeeding Infants With Maternal Vitamin K Supplements. Pediatrics. 1 janv 1997;99(1):88-92.
30. Lane PA, Hathaway WmE. Vitamin K in infancy. J Pediatr. 1 mars 1985;106(3):351-9.
31. Sutherland JM, Glueck HI, Gleser G. Hemorrhagic disease of the newborn. Breast feeding as a necessary factor in the pathogenesis. Am J Dis Child 1960. mai 1967;113(5):524-33.
32. Motohara K, Matsukane I, Endo F, Kiyota Y, Matsuda I. Relationship of Milk Intake and Vitamin K Supplementation to Vitamin K Status in Newborns. Pediatrics. 1 juill 1989;84(1):90-3.
33. Hogenbirk K, Peters M, Bouman P, Sturk A, Büller HA. The effect of formula versus breast feeding and exogenous vitamin K1 supplementation on circulating levels of vitamin K1 and vitamin K-dependent clotting factors in newborns. Eur J Pediatr. janv 1993;152(1):72-4.
34. Deblay M f., Vert P, Andre M, Marchal F. Transplacental Vitamin K Prevents Haemorrhagic Disease of Infant of Epileptic Mother. The Lancet. 1 janv 1982;319(8283):1247-1247.
35. Mountain KR, Hirsh J, Gallus AS. NEONATAL COAGULATION DEFECT DUE TO ANTICONVULSANT DRUG TREATMENT IN PREGNANCY. The Lancet. 7 févr 1970;295(7641):265-8.
36. Rezvani M, Koren G. Does vitamin K prophylaxis prevent bleeding in neonates exposed to enzyme-inducing antiepileptic drugs in utero? Can Fam Physician. 10 juin 2006;52(6):721-2.
37. Sampaziotis F, Griffiths WJH. Severe coagulopathy caused by rifampicin in patients with primary sclerosing cholangitis and refractory pruritus. Br J Clin Pharmacol. mai 2012;73(5):826-7.
38. Loriot M-A, Beaune P. La vitamine K époxyde réductase: du sang

neuf dans les traitements anticoagulants oraux. *Rev Médecine Interne*. 1 déc 2006;27(12):979-82.

39. Eggermont E, Logghe N, Van De Casseye W, Casteels-Van Daele M, Jaeken J, Cosemans J, et al. Haemorrhagic disease of the newborn in the offspring of rifampicin and isoniazid treated mothers. *Acta Paediatr Belg*. juin 1976;29(2):87-90.
40. Stevenson RE, Burton OM, Ferlauto GJ, Taylor HA. Hazards of oral anticoagulants during pregnancy. *JAMA*. 18 avr 1980;243(15):1549-51.
41. Médicaments modifiant la synthèse de facteurs de la coagulation [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 20 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-coagulation/medicaments-modifiant-synthese-facteurs-coagulation/>
42. Martin-Bouyer G, Linh PD, Tuan LC, Barin C, Khanh NB, Hoa DQ, et al. EPIDEMIC OF HAEMORRHAGIC DISEASE IN VIETNAMESE INFANTS CAUSED BY WARFARIN-CONTAMINATED TALCS. *The Lancet*. 29 janv 1983;321(8318):230-2.
43. Rapoport S, Dodd K. Hypoprothrombinemia in infants with diarrhea. *Am J Dis Child* 1911. juin 1946;71:611-7.
44. Nagi NA, Al-Dubooni HM, Al-Shirkat S a. R. Nodular purpura in infancy. *Postgrad Med J*. 1 mai 1982;58(679):274-8.
45. PLASMA PROTHROMBIN IN INFANTILE DIARRHEA | *JAMA Pediatrics* | *JAMA Network* [Internet]. [cité 8 nov 2019]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/1181194>
46. Epidemiology of late onset haemorrhagic disease: A pooled data analysis - LOUGHNAN - 1993 - *Journal of Paediatrics and Child Health* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 7 nov 2019]. Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.unilim.fr/doi/abs/10.1111/j.1440-1754.1993.tb00480.x>
47. Ekelund H. Late haemorrhagic disease in Sweden 1987-89. *Acta Paediatr Scand*. oct 1991;80(10):966-8.
48. McNinch AW, Tripp JH. Haemorrhagic disease of the newborn in the British Isles: two year prospective study. *Br Med J*. 2 nov 1991;303(6810):1105-9.
49. Atrésie des Voies Biliaires (AVB) [Internet]. [cité 8 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.atresiedesvoiesbiliaires.com/index.php/l-atresie-des-voies-biliaires>
50. Verity CM, Carswell F, Scott GL, Ware S, Mills M. VITAMIN K DEFICIENCY CAUSING INFANTILE INTRACRANIAL HAEMORRHAGE AFTER THE NEONATAL PERIOD. *The Lancet*. 25 juin 1983;321(8339):1439-40.
51. Verghese T, Beverley D. Vitamin K deficient bleeding in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1 juin 2003;88(6):553-553.
52. Torstenson OL, Humphrey GB, Edson JR, Warwick WJ. Cystic fibrosis presenting with severe hemorrhage due to vitamin K malabsorption: a report of three cases. *Pediatrics*. mai 1970;45(5):857-61.
53. Kuperman A, Benjamin B. Clinical Perspective of Congenital Vitamin K-Dependent Coagulation Factor Deficiency. *J Coagul Disord*. 1 janv 2010;
54. RESERVES IU--TD. Orphanet: Déficit héréditaire combiné en facteurs de la coagulation dépendants de la vitamine K [Internet]. [cité 9 nov 2019]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=98434
55. Weston BW, Monahan PE. Familial Deficiency of Vitamin K-Dependent Clotting Factors. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. nov 2008;14(6):1209-13.
56. Burke CW. Vitamin K Deficiency Bleeding: Overview and Considerations. *J Pediatr Health Care*. 1 mai 2013;27(3):215-21.
57. Sutor AH, von Kries R, Cornelissen EA, McNinch AW, Andrew M. Vitamin K

- deficiency bleeding (VKDB) in infancy. ISTH Pediatric/Perinatal Subcommittee. International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* mars 1999;81(3):456-61.
58. van Hasselt PM, de Koning TJ, Kvist N, de Vries E, Lundin CR, Berger R, et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in breastfed infants: lessons from the Dutch and Danish biliary atresia registries. *Pediatrics.* avr 2008;121(4):e857-863.
59. Moore T, Sharman IM, Laurance B. DANGER OF VITAMIN-K ANALOGUES TO NEWBORN. *The Lancet.* 16 avr 1955;265(6868):819.
60. Bound JP, Telfer TP. Effect of vitamin-K dosage on plasma-bilirubin levels in premature infants. *Lancet Lond Engl.* 19 mai 1956;270(6925):720-2.
61. Sidérobastes T Hémoglobulinémie, Hémoglobulinurie, Howell, Réticulocyte Erythroblaste acidophile, Discocyte, Echinocyte Discocyte, Hématie, Erythrocytes. MORPHOLOGIE DES HEMATIES Normales et Pathologiques Viviane GUILLAUME DERBH d'HEMATOLOGIE Professeur de Biochimie-Génie Biologique ENCPB PARIS. - ppt video online télécharger [Internet]. [cité 21 déc 2019]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/12079521/>
62. Doorm JMV, Muller AD, Hemker HC. HEPARIN-LIKE INHIBITOR, NOT VITAMIN-K DEFICIENCY, IN THE NEWBORN. *The Lancet.* 16 avr 1977;309(8016):852-3.
63. pubmeddev, JH HJ and T. Vitamin K prophylaxis against haemorrhagic disease of the newborn in the United Kingdom. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1747579>
64. Autret E, Jonville-Bera A. Le rapport bénéfice/risque de la vitamine K intramusculaire doit-il être réévalué chez le nouveau-né? *Arch Pédiatrie.* 1 mai 1996;3(5):415-8.
65. Factors associated with childhood cancer in a national cohort study. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2386748>
66. Childhood cancer, intramuscular vitamin K, and pethidine given during labour. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1392886>
67. Administration of vitamin K to newborn infants and childhood cancer. [Internet]. [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1693492/>
68. Klebanoff MA, Read JS, Mills JL, Shiono PH. The Risk of Childhood Cancer after Neonatal Exposure to Vitamin K. *N Engl J Med.* 23 sept 1993;329(13):905-8.
69. Passmore SJ, Draper G, Brownbill P, Kroll M. Case-control studies of relation between childhood cancer and neonatal vitamin K administration. *BMJ.* 17 janv 1998;316(7126):178-84.
70. O'Connor ME, Addiego JE. Use of oral vitamin K1 to prevent hemorrhagic disease of the newborn infant. *J Pediatr.* 1 avr 1986;108(4):616-9.
71. Jørgensen FS, Felding P, Vinther S, Andersen GE. Vitamin K to neonates. Peroral versus intramuscular administration. *Acta Paediatr Scand.* mars 1991;80(3):304-7.
72. von Kries R, Hachmeister A, Göbel U. Repeated oral vitamin K prophylaxis in West Germany: acceptance and efficacy. *BMJ.* 29 avr 1995;310(6987):1097-8.
73. Ng E, Loewy AD. Guidelines for vitamin K prophylaxis in newborns. *Paediatr Child Health.* 16 août 2018;23(6):394-7.
74. Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Fewtrell M, et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborn infants: a position paper by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* juill 2016;63(1):123-9.
75. Cornelissen M, von Kries R, Loughnan P, Schubiger G. Prevention of vitamin K

- deficiency bleeding: efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K. *Eur J Pediatr.* févr 1997;156(2):126-30.
76. von Kries R, Hachmeister A, Göbel U. Can 3 oral 2 mg doses of vitamin K effectively prevent late vitamin K deficiency bleeding? *Eur J Pediatr.* déc 1999;158 Suppl 3:S183-186.
 77. Oueriagli Nabih Z, Labib S, Harandou M. Le retard diagnostique dans la maladie hémorragique du nouveau-né : d'une simple lésion cutanée à une hémorragie cérébroméningée. *Arch Pédiatrie.* 1 août 2011;18(8):914-6.
 78. Enz R, Anderson RS. A Blown Pupil and Intracranial Hemorrhage in a 4-Week-Old: A Case of Delayed Onset Vitamin K Deficiency Bleeding, a Rare "Can't Miss" Diagnosis. *J Emerg Med.* 1 août 2016;51(2):164-7.
 79. Andrew M. The relevance of developmental hemostasis to hemorrhagic disorders of newborns. *Semin Perinatol.* 1 févr 1997;21(1):70-85.
 80. Clarke P, Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding: the readiness is all. *Arch Dis Child.* sept 2007;92(9):741-3.
 81. Hemorrhagic Disease of the Newborn [Internet]. Healthline. [cité 4 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.healthline.com/health/hemorrhagic-disease-of-the-newborn>
 82. Kellogg ND, American Academy of Pediatrics Committee on Child Abuse and Neglect. Evaluation of suspected child physical abuse. *Pediatrics.* juin 2007;119(6):1232-41.
 83. Gopakumar H, Sivji R, Rajiv PK. Vitamin K deficiency bleeding presenting as impending brain herniation. *J Pediatr Neurosci.* 2010;5(1):55-8.
 84. Sutor AH, Künzer W. Time Interval Between Vitamin K Administration and Effective Hemostasis. In: Suzuki S, Hathaway WE, Bonnar J, Sutor AH, éditeurs. *Perinatal Thrombosis and Hemostasis.* Tokyo: Springer Japan; 1991. p. 257-62.
 85. Clarke P, Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding after missed prophylaxis: rapid synergistic effect of vitamin K therapy on hemostasis. *South Med J.* juin 2007;100(6):612-3.
 86. Sarnaik A, Kamat D, Kannikeswaran N. Diagnosis and management of bleeding disorder in a child. *Clin Pediatr (Phila).* mai 2010;49(5):422-31.
 87. Masson E. Syndromes hémorragiques du nouveau-né [Internet]. EM-Consulte. [cité 4 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/829592/syndromes-hemorragiques-du-nouveau-ne>
 88. Hubbard D, Tobias JD. Intracerebral hemorrhage due to hemorrhagic disease of the newborn and failure to administer vitamin K at birth. *South Med J.* nov 2006;99(11):1216-20.
 89. Williams MD, Chalmers EA, Gibson BES. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol.* 2002;119(2):295-309.
 90. Chalmers EA. Neonatal coagulation problems. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* nov 2004;89(6):F475-478.
 91. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1943 [Internet]. NobelPrize.org. [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1943/ceremony-speech/>
 92. Vitamin K in Health and Disease [Internet]. CRC Press. [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.crcpress.com/Vitamin-K-in-Health-and-Disease/Suttie/p/book/9780849333927>
 93. Shampo MA, Kyle RA. Henrik Dam Discoverer of Vitamin K. *Mayo Clin Proc.* 1 janv 1998;73(1):46.
 94. Harrington DJ. *Laboratory Assessment of Vitamin Status.* Academic Press; 2018. 342 p.
 95. Chapter 10. Vitamin K [Internet]. [cité 15 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.fao.org/3/Y2809E/y2809e0g.htm>
 96. Sebrell WH, Harris RS. *The Vitamins: Chemistry, Physiology, Pathology.* Academic

Press; 2013. 781 p.

97. Different Forms of K [Internet]. [cité 15 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.kappabio.com/brochures/different-forms-of-k/>
98. Bal dit Sollier C, Drouet L. Vitamine K, antivitamine K et alimentation. Cah Nutr Diététique. 1 déc 2009;44(6):273-7.
99. Ferland G. The Vitamin K-dependent Proteins: An Update. Nutr Rev. 1998;56(8):223-30.
100. John Libbey Eurotext - Hématologie - Vitamine K : métabolisme, éléments de physiopathologie, implication dans la variabilité inter- et intra-individuelle de la réponse au traitement par les antivitamines K [Internet]. [cité 15 janv 2020]. Disponible sur: https://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/vitamine_k_metabolisme_elements_de_physiopathologie_implication_dans_la_variability_inter_et_intra_individuelle_de_la_repo_273149/article.phtml
101. Vermeer C, Hamulyák K. Pathophysiology of vitamin K-deficiency and oral anticoagulants. Thromb Haemost. 12 juill 1991;66(1):153-9.
102. Stafford DW. The vitamin K cycle. J Thromb Haemost. 2005;3(8):1873-8.
103. Vitamine K et coagulation sanguine | Dr. Schweikart [Internet]. [cité 17 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.vitamed.net/vitamine-d-et-vitamine-k/vitamine-k-coagulation-sanguine/>
104. Berkner KL. The Vitamin K-Dependent Carboxylase. J Nutr. 1 août 2000;130(8):1877-80.
105. Physiologie de l'hémostase - Cours IFSI - Etudiant infirmier [Internet]. Soins-Infirmiers.com. [cité 18 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.soins-infirmiers.com/ifsi/ue-2.2-cycles-de-la-vie-et-grandes-fonctions/physiologie-hemostase>
106. Shearer MJ. Vitamin K. The Lancet. 28 janv 1995;345(8944):229-34.
107. Medicine I of. Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements [Internet]. 2006 [cité 19 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.nap.edu/catalog/11537/dietary-reference-intakes-the-essential-guide-to-nutrient-requirements>
108. Booth SL. Vitamin K: food composition and dietary intakes. Food Nutr Res [Internet]. 2 avr 2012 [cité 19 janv 2020];56. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3321250/>
109. Shearer MJ, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. Thromb Haemost. oct 2008;100(4):530-47.
110. Schurgers L, Geleijnse J, Grobbee D, Pols H, Hofman A, Witteman J, et al. Nutritional Intake of Vitamins K1 (Phylloquinone) and K2 (Menaquinone) in The Netherlands. J Nutr Environ Med. 13 juill 2009;9:115-22.
111. Vitamin K Nutrition, Metabolism, and Requirements: Current Concepts and Future Research | Advances in Nutrition | Oxford Academic [Internet]. [cité 21 janv 2020]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/advances/article/3/2/182/4557941>
112. (PDF) The role of menaquinones (vitamin K2) in human health [Internet]. [cité 22 janv 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/236205276_The_role_of_menaquinones_vitamin_K_2_in_human_health?enrichId=rgreq-a02ee30f537fd34fdecc7113d67e103c-XXX&enrichSource=Y292ZXJQYWdlOzIzNjIwNTI3NjtBUzo5OTIwMTk2Mjc0MTc5MkAxNDAwNjYzMDAwMDEz&el=1_x_3&_esc=publicationCoverPdf
113. Fujita K, Kakuya F, Ito S. Vitamin K1 and K2 status and faecal flora in breast fed and formula fed 1-month-old infants. Eur J Pediatr. 1 oct 1993;152(10):852-5.
114. Shearer MJ, Bach A, Kohlmeier M. Chemistry, nutritional sources, tissue distribution

- and metabolism of vitamin K with special reference to bone health. *J Nutr.* 1996;126(4 Suppl):1181S-6S.
115. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc - NCBI Bookshelf [Internet]. [cité 25 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222310/>
116. Canada S. Apports nutritionnels de référence [Internet]. aem. 2005 [cité 25 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/aliments-nutrition/saine-alimentation/apports-nutritionnels-reference/tableaux/valeurs-reference-relatives-vitamines-tableaux-apports-nutritionnels-reference-2005.html>
117. Prevalence of subclinical vitamin K deficiency in Thai newborns: relationship to maternal phyloquinone intakes and delivery risk | *ADC Fetal & Neonatal Edition* [Internet]. [cité 25 janv 2020]. Disponible sur: <https://fn.bmj.com/content/95/2/F104.long>
118. Thane CW, Paul AA, Bates CJ, Bolton-Smith C, Prentice A, Shearer MJ. Intake and sources of phyloquinone (vitamin K1): variation with socio-demographic and lifestyle factors in a national sample of British elderly people. *Br J Nutr.* juin 2002;87(6):605-13.
119. Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom. Report of the Panel on Dietary Reference Values of the Committee on Medical Aspects of Food Policy. *Rep Health Soc Subj (Lond).* 1991;41:1-210.
120. Valeurs nutritionnelles de référence : l'EFSA publie des conseils sur la vitamine K [Internet]. European Food Safety Authority. 2017 [cité 25 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/170522-1>
121. Dietary reference values for vitamin K [Internet]. European Food Safety Authority. 2017 [cité 25 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/4780>
122. Martin A. The "apports nutritionnels conseillés (ANC)" for the French population. *Reprod Nutr Dev.* 2001;41(2):119-28.
123. AFSSA. Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) [Internet]. Disponible sur: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=2ahUKEwjJqoCxpZ_nAhUFxYUKHfzUAXUQFjABegQIBBAB&url=https%3A%2F%2Fwww.anses.fr%2Ffr%2Fsystem%2Ffiles%2FNUT2007sa0315t2.pdf&usg=AOvVaw0DOE70Bmfb22vrm2hK54Px
124. Greer FR. Vitamin K status of lactating mothers and their infants. *Acta Paediatr.* 1999;88(s430):95-103.
125. VIDAL - VITAMINE K1 CHEPLAPHARM 10 mg/1 ml sol buv/inj - Fiche abrégée [Internet]. [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/vitamine_k1_cheplapharm_10_mg_1_ml_sol_buv_inj-192583.htm
126. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>
127. Vitamin K in human milk—still not enough - Greer - 2004 - *Acta Paediatrica* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.unilim.fr/doi/10.1080/08035250410026563>
128. Kojima T, Asoh M, Yamawaki N, Kanno T, Hasegawa H, Yonekubo A. Vitamin K concentrations in the maternal milk of Japanese women. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. avr 2004;93(4):457-63.
129. Kries R v, Shearer M, Mccarthy PT, Haug M, Harzer G, Göbel U. Vitamin K 1 Content of Maternal Milk: Influence of the Stage of Lactation, Lipid Composition, and Vitamin K 1 Supplements Given to the Mother. *Pediatr Res.* nov 1987;22(5):513-7.

130. Vitamin K. In: Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006 [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500922/>
131. Histoire de l'allaitement au XXe siècle [Internet]. Claude Didierjean-Jouveau - Naissance, allaitement, maternage, parentalité, éducation. 2016 [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.claude-didierjean-jouveau.fr/2016/06/12/histoire-de-lallaitement-20-siecle/>
132. Un Bébé, Un Arbre, une histoire très nature [Internet]. Guigoz. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.guigoz.fr/les-laboratoires-guigoz/plus-de-100-ans-dexperience/un-peu-dhistoire/1908>
133. Code international de commercialisation des substituts du lait maternel [Internet]. UNICEF. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: https://www.unicef.org/french/nutrition/index_24805.html
134. ESPGHAN: Home [Internet]. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.espgan.org/>
135. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Ulysses F, Gopalan S, Hernell O, et al. Global Standard for the Composition of Infant Formula: Recommendations of an ESPGHAN Coordinated International Expert Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1 déc 2005;41:584-99.
136. Hamill TW, Young ER, Eitenmiller RR, Hogarty CD, Soliman AM. Ca, P, Mg, Zn, Cu, Mn, Na, K, and Cl contents of infant formulas manufactured in the United States. *J Food Compos Anal.* 1 juin 1989;2(2):132-9.
137. Food and Environmental Hygiene Department. Technical Guidance Notes on Nutritional Composition and Nutrition Labelling Of infant formula [Internet]. Disponible sur: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi27r3Ovb3nAhWPMBQKHeR0DuEQFjABegQIBBAB&url=https%3A%2F%2Fwww.cfs.gov.hk%2Fenglish%2Ffood_leg%2Ffiles%2FFormula_Products_for_Infants%2FTechnical_Guidance_Notes_e.pdf&usq=AOvVaw2ekA_6OyZd3uPD-wF-WW0B
138. Hauschka P, Lian J, Gallop P. Direct Identification of the Calcium-Binding Amino Acid, ?? -carboxyglutamate, in Mineralized Tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1 nov 1975;72:3925-9.
139. Pressac M, Moussa F. Vitamine K et os : quelle relation ? *Immuno-Anal Biol Spéc.* 1 oct 2003;18(5):242-7.
140. Pan EY, Gomperts ED, Millen R, Gilsanz V. Bone mineral density and its association with inherited protein S deficiency. *Thromb Res.* 1 mai 1990;58(3):221-31.
141. Bennis Y, Vengadessane S, Bodeau S, Gras V, Bricca G, Kamel S, et al. Les calcifications vasculaires sous anti-vitamines K : un effet indésirable méconnu. *Therapies.* 1 sept 2016;71(4):355-63.
142. Persy V, D'Haese P. Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox. *Trends Mol Med.* 1 sept 2009;15(9):405-16.
143. Delanaye P, Liabeuf S, Bouquegneau A, Cavalier É, Massy ZA. L'éveil de la matrix-gla-protéine sonnera le glas des calcifications vasculaires. *Néphrologie Thérapeutique.* 1 juill 2015;11(4):191-200.
144. Benzakour O, Gely A, Lara R, Coronas V. Fonctions nouvelles de Gas-6 et de la protéine S: Facteurs vitamine K-dépendants et ligands des récepteurs tyrosine **kinase de la famille TAM**. *médecine/sciences.* oct 2007;23(10):826-33.
145. Proudfoot Diane, Skepper Jeremy N., Hegyi Laszlo, Bennett Martin R., Shanahan Catherine M., Weissberg Peter L. Apoptosis Regulates Human Vascular Calcification In Vitro. *Circ Res.* 24 nov 2000;87(11):1055-62.
146. Arthrose [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/arthrose>

147. Wallin R, Schurgers L, Loeser R. Biosynthesis of the vitamin K-dependent matrix Gla protein (MGP) in chondrocytes: A fetuin-MGP protein complex is assembled in vesicles shed from normal but not from osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc.* 1 août 2010;18:1096-103.
148. Potential role of vitamin K in radiological progression of early knee osteoarthritis patients | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1110116416300047?token=A8C0035C91DD63F18B5341E44D9FB13C1973D32DF32AC2AC51C6F24D87B655E0AABBE3906DA2D0FC136B4B0464AB39BC>
149. Implication of a novel vitamin K dependent protein, GRP/Ucma in the pathophysiological conditions associated with vascular and soft tissue calcification, osteoarthritis, inflammation, and carcinoma | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0141813017350444?token=38216633C8AB0414E476B4BD692C1256724829D3E77968C4104963648DC70CBFD26F3C650D09E542081CAA3812677849>
150. Protein S: A multifunctional anticoagulant vitamin K-dependent protein at the crossroads of coagulation, inflammation, angiogenesis, and cancer | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1040842813001558?token=48BD250BDBE2E3E88F51D035B4D0B18A449217415684BA19551A1B7D435EAF79FAEEAD926C3CDDB3000BCE7058841AD9>

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Résumé

La maladie hémorragique du nouveau-né est une des diverses formes d'expression des syndromes hémorragiques qui peut toucher le jeune enfant. Il s'agit d'une pathologie constitutionnelle, ou dite acquise, de la coagulation, qui est principalement due à une carence en vitamine K. Cette hypovitaminose est responsable d'une non-activation des protéines plasmatiques de la coagulation (en particulier des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants : II, VII, IX et X). Il s'agit d'une affection relativement rare, mais pouvant avoir des conséquences gravissimes. Elle engendre parfois des séquelles irréversibles pour l'enfant, en mettant notamment en jeu son pronostic vital. Elle peut revêtir différentes formes d'expressions cliniques et donc provoquer divers types de saignements. La prophylaxie vitamine K permet de réduire considérablement le risque de survenue de cette maladie. La vitamine K, sous toutes ses formes, est, entre autres, dotée de propriétés hématologiques essentielles et ce en particulier dans la coagulation sanguine. Un apport suffisant chez le nouveau-né est indispensable afin de ne pas déstabiliser un équilibre hémostatique fragile. Bien que les sources d'apport en vitamine K chez l'adulte soient multiples, ces dernières restent limitées chez le nouveau-né. Une attention particulière concernant cet apport à la naissance est primordiale. Une sensibilisation des parents à cette maladie et à la prophylaxie vitamine K par le pharmacien d'officine est un moyen possible de réduire le risque de survenue de maladie hémorragique du nouveau-né.

Mots-clés : carence en vitamine K ; saignement ; hémorragie ; nouveau-né ; vitamine K ; prophylaxie ; prévention officinale

Abstract

Hemorrhagic disease of the newborn is one of the various expressions of hemorrhagic syndromes that can affect young children. This is a constitutional or so called acquired pathology of coagulation, which is mainly due to vitamin K deficiency. This hypovitaminosis is responsible for the non-activation of plasma coagulation proteins (in particular vitamin K-dependent coagulation factors: II, VII, IX and X). This is a relatively rare medical disease, but can have extremely serious consequences. Sometimes, it causes irreversible health effects for the child and in some cases, it is life threatening. There are different forms of clinical expressions and therefore induce different types of bleeding. Vitamin K prophylaxis can significantly reduce the risk of developing this disease. Vitamin K, in all its forms, possesses, among others, essential hematological properties, in particular in blood coagulation. Sufficient intake in newborns is essential in order not to destabilize a fragile hemostatic balance. Although the sources of vitamin K intake in adults are multiple, they remain limited in newborns. Particular attention regarding this intake at birth is essential. Educating parents about this disease and about vitamin K prophylaxis is one possible way to reduce the risk of developing hemorrhagic disease in the newborn. Therefore, the pharmacist can play a key role in the prevention of this pathology.

Keywords : vitamin K deficiency ; bleeding ; hemorrhage ; new born ; vitamin K ; prophylaxis ; officinal prevention

