

## > VITAMINE K - Mise à jour des recommandations :

J-M. Hascoet, J-C. Picaud, A. Lapillonne, C. Boithias, P. Bolot, E. Saliba

Une recherche bibliographique a été effectuée dans PubMed (National Library of Medicine) en se concentrant sur les références des dix dernières années, avec les mots clés « Vitamine K AND Newborn », ce qui a abouti à trouver 1665 références dont 243 sur la période 2005-2015. Sur la recherche « Vitamine K AND Newborn AND Side Effects », on trouve 8 articles, dont 2 pertinents.

### A - POSITION DU PROBLÈME

#### 1 – Vitamine K

La vitamine K est une vitamine liposoluble qui intervient dans la synthèse et l'activation de quatre protéines plasmatiques de la coagulation (prothrombine et facteurs VII, IX et X) mais aussi dans la synthèse d'anticoagulants naturels (protéine C, protéine S et protéine Z). La vitamine K est donc un cofacteur central de l'équilibre de la coagulation et pas seulement un facteur « procoagulant » exclusif comme on le croit parfois à tort, du fait de la symptomatologie hémorragique en cas de carence extrême (Shearer 1995).

Le fœtus a une tendance physiologique à une hypercoagulation modérée, indépendante des facteurs de coagulation et des fonctions plaquettaires. A la naissance cet état s'inverse et les mécanismes de l'équilibre de la coagulation matures se mettent en place au cours des 3 premiers mois de vie. Cette adaptation nécessite l'intervention de la vitamine K notamment pour activer les facteurs de coagulation présents, puis stimuler leur synthèse (Lippi 2011). Par ailleurs, la vitamine K est également un cofacteur de la synthèse de protéines qui sont impliquées dans l'homéostasie du calcium. Le rôle de la vitamine K est donc significatif chez l'homme et sa carence peut avoir, en particulier pour un organisme en développement, des conséquences délétères (Shearer 1995).

La vitamine K se présente sous plusieurs formes. D'une part la vitamine K1 (ou phylloquinone) synthétisée par les plantes et apportée par l'alimentation. D'autre part, la vitamine K2 (menaquinone), synthétisée par les bactéries du microbiote intestinal, en particulier les souches bactéroïdes, enterobactéries et veillonella, mais pas les bifidobactéries qui prédominent dans le microbiote intestinal des nouveau-nés en allaitement exclusif. Ceci est associé au fait que le transfert placentaire étant très faible, les stocks hépatiques sont quasiment inexistant à la naissance. De plus, le lait maternel contient peu de vitamine K avec une quantité de lait absorbée pendant la première semaine de vie limitée. Au total, ces éléments associés ne permettent pas au nouveau-né de compenser un éventuel déficit ou un dysfonctionnement hépatique même modéré (Shearer 1995).

Enfin, le métabolisme de la vitamine K peut être perturbé par la prise de médicaments maternels dans les 15 jours précédant l'accouchement (carbamazépine, phénobarbital, phénylhydantoïnes, rifampicine et certaines céphalosporines), nécessitant d'administrer de la vitamine K à la mère (10-20 mg/jour per os), dès la période anténatale. Si cette prévention a été oubliée, il est recommandé de faire une injection intramusculaire de 10 mg de vitamine K à la mère, en début de travail.

#### 2 – Maladie hémorragique du nouveau-né

La maladie hémorragique peut être précoce (1<sup>ère</sup> semaine de vie), se manifestant le plus souvent par des hémorragies digestives ou des hématomes/saignements aux points de ponction, mais aussi plus rarement par des hémorragies profondes (cerveau, foie, surrénales). Elle peut être tardive (jusqu'à plusieurs semaines de vie) en cas d'absence de prophylaxie, se manifestant volontiers par des hémorragies cérébrales (Schulte R 2014).

On estime que l'incidence de la maladie hémorragique sévère du nouveau-né non malade, et en dehors des situations particulières décrites ci-dessus, varie de 4,5/100 000 en Angleterre à 72/100 000 en Thaïlande (Shearer 1995, Lippi 2011). Le risque hémorragique est alors maximal au-delà de la première semaine de vie, en absence de prophylaxie. En cas de risque augmenté par prise de médicaments par la mère ou de situations périnatales particulières (prématurité, asphyxie périnatale, cholestase, jeûne), l'incidence varie de 6 à 12% (Lippi 2011, Deblay 1982) avec la survenue d'un syndrome hémorragique plus précoce, dès les premiers jours de vie (Puckett 2000).

### B – PREVENTION DE LA MALADIE HEMORRAGIQUE DU NOUVEAU-NE ET DU NOURRISSON

La prévention repose sur l'administration de vitamine K1. Historiquement, la vitamine K1 a été administrée par voie intramusculaire. Cependant, certains effets secondaires généraux ou locaux ont été évoqués. Ils sont rares ou contestés. Ainsi, le risque de cancer et de leucémie qui a été évoqué, uniquement avec les formes injectables de vitamine K1 (présence de phénols dans la forme anglaise de la vitamine K1 injectable), a été infirmé par plusieurs études (Klevanoff 1993, Fear 2003). Des effets secondaires liés à l'administration injectable de vitamine K1 ont été rapportés, mais ils sont particulièrement rares. Il s'agit d'effets secondaires graves tels que le choc anaphylactique lié à l'injection intramusculaire de vitamine K1 (Koklu 2014) ou de sclérodémie localisée lors de l'injection à fortes doses de vitamine K1, le rôle du solvant ayant été évoqué (Bourrat 1996).

C'est pourquoi la recommandation est de privilégier la voie orale chaque fois que c'est possible, la voie parentérale (intraveineuse lente) restant possible, notamment dans certaines situations cliniques ou l'administration per os est impossible (nouveau-né ou nourrisson non alimenté par voie orale, etc...). Il faut alors administrer la forme injectable à demi-doses par rapport à la forme orale dont la biodisponibilité est de 50 %.

Compte-tenu des éléments physiologiques, la prévention doit s'appliquer dès la naissance à **tous** les enfants nés à terme, par l'administration systématique par voie orale de **trois doses de vitamine K1 à 2 mg par dose: une à la naissance (ou peu après), une entre 72 et 96 heures de vie et une à 1 mois de vie. En cas de sortie précoce, après 48 heures de vie, la deuxième dose de Vitamine K1 peut être administrée avant la sortie au moment de la réalisation des tests de dépistage dits « de Guthrie ».**

Chez l'enfant à terme alimenté par **allaitement artificiel**, la troisième dose de vitamine K à 1 mois n'est pas obligatoire. Le microbiote intestinal est plus riche en bifidobactéries chez les enfants allaités de façon exclusive, mais ce n'est pas le cas en situation d'allaitement par lait artificiel. Ces bactéries ne contribuent pas à la synthèse de vitamine K1 au niveau intestinal (cf. ci-dessus). Pour une facilité de mémorisation, ce schéma pourrait être simplifié en préconisant une administration à : « 4 heures, 4 jours et 4 semaines ». Dans les situations où le risque de maladie hémorragique est majoré (cf. ci-dessus), il est indispensable d'administrer la première dose de vitamine K1 dans la première heure de vie, puis schéma normal.

Concernant l'enfant **prématuré**, la posologie théorique est de 400 µg/kg (Shearer 2012), mais celle-ci est compliquée à administrer étant donnée la seule forme galénique disponible en France. Pour des raisons pratiques, et tenant compte du fait que le risque d'effets secondaires ou de surdosage est extrêmement restreint, voir nul avec la forme orale, il est recommandé d'administrer à la naissance :

- **Chez le nouveau-né prématuré de poids de naissance ≤ 1500 g :**

**La posologie est de 0,5 mg en intraveineuse lente**, (cette voie est à privilégier car il est rare que l'alimentation orale soit possible dès le premier jour)

- **Chez le nouveau-né prématuré de PN > 1500 g :**

**La posologie est de 2 mg per os si l'alimentation orale est possible, sinon 1 mg en IVL**

**Par la suite l'administration de la vitamine K1 sera répétée** de façon hebdomadaire jusqu'au terme corrigé suivant les posologies indiquées dans le tableau 2 (Tableau 2)

## Recommandations

Tableau 1- posologies et administration de la vitamine K chez le nouveau-né à terme

	Naissance et peu après	Entre le 3 <sup>e</sup> et le 4 <sup>e</sup> jour après la naissance	1 mois après la naissance
<b>Nouveau-nés à terme sans risque particulier</b>	2 mg per os	2 mg per os	2 mg per os
<b>Nouveau-nés à terme à risque accru de MHN*</b>	2 mg per os Ou 1 mg IVL	2 mg per os Ou 1 mg IM ou IVL	2 mg per os Ou 1 mg IM ou IVL

\*médicaments chez la mère perturbant le métabolisme de la vitamine K sans administration concomitante de vitamine K, asphyxie périnatale, cholestase, jeune prolongé. La voie IVL remplacera la voie per os chez le nouveau-né ne pouvant s'alimenter. (Rappel : VITAMINE K1 ROCHE 2 mg/0,2 ml NOURRISSONS, solution buvable et injectable)

Tableau 2- posologies et administration de la vitamine K chez le nouveau-né prématuré

	Naissance	Une fois par semaine jusqu'au terme corrigé
<b>Nouveau-nés prématurés de PN ≤ 1500g</b>	<b>0,5 mg IVL</b>	1 mg per os Ou 0,5 mg IVL
<b>Nouveau-nés prématurés de PN &gt; 1500g</b>	<b>2 mg per os</b> (si l'alimentation orale est possible) Ou 1 mg IVL	2 mg per os Ou 1 mg IVL

**Il est inutile et non recommandé de tester systématiquement, en dehors de toute pathologie, les paramètres de la coagulation**

(Rappel : VITAMINE K1 ROCHE 2 mg/0,2 ml NOURRISSONS, solution buvable et injectable)