



Reçu le :
21 décembre 2016
Accepté le :
24 juin 2017
Disponible en ligne
14 août 2017



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Vitamine K chez le nouveau-né : mise à jour des recommandations

Vitamin K in the neonate: Recommendations update

J.-M. Hascoët^{a,*}, J.-C. Picaud^b, A. Lapillonne^c, C. Boithias-Guerot^d, P. Bolot^e, E. Saliba^f, au nom de la Société française de néonatalogie

^a EA3450-DevAH, néonatalogie, maternité régionale, université de Lorraine, CHRU de Nancy, 54035 Nancy, France

^b Hospices civils, hôpital de la Croix-Rousse Lyon, 69317 Lyon, France

^c Paris Necker-Enfants-Malades, AP-HP, 75743 Paris cedex 15, France

^d AP-HP Clamart, 92140 Clamart, France

^e Centre hospitalier de Saint-Denis, 93205 Saint-Denis, France

^f CHU de Tours, 37044 Tours cedex 9, France

Summary

Hemorrhagic disease of the newborn is not common but may be very serious, with cerebral, hepatic, or adrenal gland bleeding. Its prevention is based upon vitamin K1 administration from birth. Scientific studies to validate appropriate treatment policies are scarce, with recommendations coming from expert opinions, retrospective studies, or controversies on possible side effects. After analysis of recent literature data, we propose an oral administration of three doses of 2 mg of vitamin K1 at birth, at discharge from the maternity ward, and at 1 month postnatal age for term infants. For premature infants born with a birth weight above 1500 g, a weekly dose of 2 mg up to term equivalent age may be recommended. For premature infants below 1500 g, a weekly dose of 1 mg up to 1500 g body weight, then a weekly dose of 2 mg up to term equivalent age seems appropriate. If oral administration is not possible, the intravenous or intramuscular route may be used with a 50% reduction in dosing.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Résumé

La maladie hémorragique du nouveau-né est rare mais peut être extrêmement grave du fait de la survenue d'hémorragies cérébrales, hépatiques ou surrénales. Sa prévention repose sur l'administration de vitamine K1 dès la naissance. En absence d'étude permettant de valider les modalités de prescription sur des critères scientifiques solides, les recommandations reposent sur des avis d'experts, documentés d'études rétrospectives ou de débats sur des effets secondaires locaux ou généraux. À partir d'une analyse synthétique de la littérature récente, nous proposons l'administration orale de 3 doses de 2 mg de vitamine K1 : à la naissance, avant la sortie de maternité et 1 mois après la naissance, chez le nouveau-né à terme, et une fois par semaine chez le nouveau-né prématuré de plus de 1500 g de poids de naissance jusqu'à son terme corrigé de la prématurité. Le nouveau-né prématuré de moins de 1500 g doit recevoir une dose orale hebdomadaire de 1 mg jusqu'à 1500 g, puis 2 mg jusqu'à son terme corrigé. En cas d'impossibilité d'administration orale, les voies intraveineuse ou, par défaut, intramusculaire peuvent être utilisées à une posologie diminuée de moitié pour chaque dose.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. La 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 [1].

* Auteur correspondant.

e-mail : j.hascoet@chru-nancy.fr (J.-M. Hascoët).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2017.06.017> Archives de Pédiatrie 2017;24:902-905
0929-693X/© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Le fœtus a une tendance physiologique à une hypercoagulation modérée, indépendante des facteurs de coagulation et des fonctions plaquettaires. À la naissance cet état s'inverse, les mécanismes d'équilibre de la coagulation se mettant en place au cours des 3 premiers mois de vie. Cette adaptation nécessite l'intervention de la vitamine K pour activer les facteurs de coagulation présents, puis stimuler leur synthèse [2]. 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 cette vitamine est donc significatif chez l'homme et sa carence peut avoir, en particulier pour un organisme en développement, des conséquences délétères [1]. La vitamine K se présente sous plusieurs formes. Sa forme K1 (ou phylloquinone) est synthétisée par les plantes et apportée par l'alimentation et sa forme K2 (ménaquinone) est synthétisée par les bactéries du microbiote intestinal, en particulier les souches bactéroïdes, entérobactéries et veillonella, mais pas les bifidobactéries qui prédominent dans le microbiote intestinal des nouveau-nés en allaitement exclusif. Par ailleurs, 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 et la quantité de lait absorbée pendant la première semaine de vie est limitée. Tous ces éléments ne permettent pas au nouveau-né de compenser un éventuel déficit ou un dysfonctionnement hépatique même modéré [1].

Enfin, le métabolisme de la vitamine K peut être perturbé par la prise par la mère de médicaments 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 à 20 mg/jour per os), en pré partum. Si cette prévention est oubliée, il est recommandé de faire une injection intramusculaire de 10 mg de vitamine K à la mère, en début de travail [1].

2. Maladie hémorragique du nouveau-né

La maladie hémorragique peut être précoce (1^{re} semaine de vie), se manifestant le plus souvent par des hémorragies digestives ou des hématomes et 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 l'absence de prophylaxie, se révélant volontiers par des hémorragies cérébrales [3,4]. On estime que la prévalence 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 [1,2]. Le risque hémorragique est alors maximal au-delà de la première semaine de vie, en absence de prophylaxie [4,5]. En cas d'augmentation du risque par prise maternelle de médicaments ou de conditions périnatales particulières (prématurité, asphyxie périnatale, cholestase, jeûne),

la prévalence varie de 6 à 12 % [2,6] avec survenue d'un syndrome hémorragique plus précoce, dès les premiers jours de vie [7].

3. Prévention

La prévention repose sur l'administration de vitamine K1. Il n'existe pas d'étude méthodologiquement correcte permettant de valider une recommandation sur la base de critères scientifiques solides [8,9]. Une recherche bibliographique effectuée en septembre 2015, avec les mots clés « Vitamine K AND Newborn », dans PubMed (National Library of Medicine) a trouvé 1665 références dont 243 sur la période 2005–2015. Une recherche complémentaire avec les mots clés « Vitamine K AND Newborn AND Side Effects », a trouvé 8 articles, dont 2 pertinents concernant le nouveau-né.

Historiquement, la vitamine K1 était administrée par voie intramusculaire (IM) [10]. Cependant, certains effets secondaires généraux ou locaux ont été évoqués. Ils étaient rares ou contestés [2]. Ainsi, l'augmentation du risque de cancer et de leucémie évoquée avec les formes injectables de vitamine K1 qui contiennent des phénols dans la forme galénique anglaise, a été infirmée par plusieurs études [11,12]. Les effets secondaires liés à l'administration injectable de vitamine K1 sont particulièrement rares. Il s'agit d'effets secondaires graves tels qu'un choc anaphylactique lié à l'injection IM [13] ou une sclérodémie localisée lors de l'injection à fortes doses, le rôle du solvant ayant été évoqué [14]. 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 où l'administration orale est impossible [15]. Il faut alors administrer la forme injectable à demi-doses par rapport à la forme orale dont la biodisponibilité est de 50 %.

Compte tenu de la physiologie, la prévention doit s'appliquer dès la naissance à tous les enfants nés à terme, par l'administration systématique par voie orale de 3 doses de 2 mg de vitamine K1 : une à la naissance ou peu après, une entre 72 et 96 heures de vie et une troisième à 1 mois de vie (Tableau 1). En cas de sortie précoce, après 48 heures de vie, la deuxième dose peut être administrée avant la sortie au moment de la réalisation des tests de dépistage néonatal systématique. En France, il n'existe qu'une seule forme galénique disponible : Vitamine K1 de Roche® à la concentration de 2 mg/0,2 mL solution buvable et injectable. Chez l'enfant à terme sous allaitement artificiel, la troisième dose à 1 mois n'est pas obligatoire. Le microbiote intestinal des enfants exclusivement allaités au sein est riche en bifidobactéries, ce qui n'est pas le cas en situation d'allaitement artificiel. Ces bactéries ne contribuent pas à la synthèse de vitamine K1 au niveau intestinal. Dans les situations où le risque de maladie hémorragique est majoré, il est indispensable d'administrer la

Tableau 1
Posologie de la vitamine K chez le nouveau-né à terme.

	Naissance ou peu après	Entre le 3 ^e et le 4 ^e jour après la naissance	1 mois après la naissance
Nouveau-né sans risque particulier	2 mg per os	2 mg per os	2 mg per os
Nouveau-né à risque accru de MHN	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

MHN : maladie hémorragique du nouveau-né ; médicaments chez la mère perturbant le métabolisme de la vitamine K sans administration concomitante de vitamine K, asphyxie périnatale, cholestase, jeune prolongé ; IM : intramusculaire ; IVL : intraveineuse lente.

Tableau 2
Posologie de la vitamine K chez le nouveau-né prématuré.

	Naissance	Hebdomadaire jusqu'au terme corrigé
PN ≤ 1500 g	0,5 mg IVL	1 mg per os ou 0,5 mg IVL jusqu'à 1500 g puis 2 mg per os ou 1 mg IVL
PN > 1500 g	2 mg per os (si l'alimentation orale est possible) ou 1 mg IVL	2 mg per os ou 1 mg IVL

PN : poids de naissance ; IVL : intraveineuse lente.

première dose de vitamine K1 dans la première heure de vie, puis de continuer avec le schéma usuel recommandé.

Chez l'enfant prématuré la dose théorique est de 400 µg/kg [16], mais celle-ci est compliquée à administrer avec la forme galénique disponible en France. Pour des raisons pratiques, et en tenant compte du fait que le risque d'effets secondaires ou de surdosage est extrêmement faible, voire nul avec la forme orale, il est recommandé d'administrer à la naissance :

- si le poids de naissance est ≤ 1500 g : une dose de 0,5 mg par voie intraveineuse (IV) lente (cette voie est à privilégier car il est rare que l'alimentation orale soit possible dès le premier jour). Cette dose est à renouveler de façon hebdomadaire jusqu'à ce que l'enfant atteigne un poids de 1500 g. Elle est ensuite de 2 mg par voie orale jusqu'au terme corrigé de la prématurité ;
- si le poids de naissance est > 1500 g : la dose doit être de 2 mg per os si l'alimentation orale est possible, sinon 1 mg IV lente. Par la suite l'administration doit être répétée de façon hebdomadaire jusqu'au terme corrigé de la prématurité (Tableau 2).

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

4. Conclusion

La prévention de la maladie hémorragique du nouveau-né par l'administration de vitamine K dès la naissance reste d'actualité tant chez le nouveau-né à terme que prématuré. La voie orale est à privilégier mais l'administration parentérale est

possible par défaut. Un schéma thérapeutique simple en 3 doses chez le nouveau-né à terme, et hebdomadaire chez le prématuré, semble le meilleur compromis au regard des données disponibles dans la littérature.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Shearer MJ. Vitamin K. *Lancet* 1995;345:229-34.
- [2] Lippi G, Franchini M. Vitamin K in neonates: facts and myths. *Blood Transfus* 2011;9:4-9.
- [3] Schulte R, Jordan LC, Morad A, et al. Rise in late onset vitamin K deficiency bleeding in young infants because of omission or refusal of prophylaxis at birth. *Pediatr Neurol* 2014;50:564-8.
- [4] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the field: late vitamin K deficiency bleeding in infants whose parents declined vitamin K prophylaxis – Tennessee, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:901-2.
- [5] Greer FR. Vitamin K the basics – what's new? *Early Hum Dev* 2010;86(Suppl. 1):43-7.
- [6] Deblay MF, Vert P, Andre M, et al. Transplacental vitamin K prevents haemorrhagic disease of infant of epileptic mother. *Lancet* 1982;i:1242.
- [7] Puckett RM, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD002776.
- [8] Clarke P. Vitamin K prophylaxis for preterm infants. *Early Hum Dev* 2010;86(Suppl. 1):17-20.
- [9] 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* 2003;112:191-2.

- [10] Busfield A, Samuel R, McNinch A, et al. Vitamin K deficiency bleeding after NICE guidance and withdrawal of Konakion Neonatal: British Paediatric Surveillance Unit study, 2006–2008. *Arch Dis Child* 2001;98:41–7.
- [11] Klevanoff MA, Read JS, Mills JL, et al. The risk of childhood cancer after neonatal exposure to vitamin K. *N Engl J Med* 1993;329:905–8.
- [12] Fear NT, Roman E, Ansell P, et al. United Kingdom Childhood Cancer Study. Vitamin K and childhood cancer: a report from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Br J Cancer* 2003;89:1228–31.
- [13] Koklu E, Taskale T, Koklu S, et al. Anaphylactic shock due to vitamin K in a newborn and review of literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27:1180–1.
- [14] Bourrat E, Marailon I, Vignon-Pennamen MD, et al. Scleroderma-like patch on the thigh in infants after vitamin K injection at birth: six observations. *Ann Dermatol Venereol* 1996;123:634–8.
- [15] Liland MM, Pereira RR, Cornelissen EA. Incidence of late vitamin K deficiency bleeding in newborns in the Netherlands in 2005: evaluation of the current guideline. *Eur J Pediatr* 2008;167:165–9.
- [16] Shearer MJ, Fu X, Booth SL. Vitamin K nutrition, metabolism, and requirements: current concepts and future research. *Adv Nutr* 2012;3:182–95.