



**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERHCE
SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITE SAAD DAHLEB -BLIDA 1-

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en pharmacie

**ASPECTS DIAGNOSTIQUES, CLINIQUES ET
EVOLUTIFS DE LA MALADIE HEMORRAGIQUE DU
NOUVEAU-NE AU CHU DE BLIDA**

Encadré par : Dr Haddad Nabila : Maître assistante en hémobiologie, université de Blida 1

Présenté par : BOUADDA Rabab

TEKARRI Fella

KORI YAHIA Abderrahmane

Devant le jury :

Président : Pr. Bouchedoub Youssef : Maître de conférences de classe A en immunologie.

Examinatrice : Dr Hamel Hadjer : Maître assistante en hémobiologie.

Remerciements

A l'issue du cycle de notre formation nous tenons à remercier Dieu le tout puissant.

Nos remerciements les plus sincères vont au

***Dr. Haddad** pour nous avoir fait l'honneur d'accepter de nous encadrer.*

On a eu la chance de pouvoir bénéficier de son enseignement, de ses conseils précieux et ses orientations qui nous ont été utiles durant tout notre travail.

*Nos vifs remerciements vont aux **membres du jury** pour avoir accepté de juger notre présent travail et à **toute personne** qui a participé de près ou de loin à l'accomplissement de ce mémoire*

*Enfin nous remercions **les enseignants** qui nous ont accompagnés pendant notre cursus, **les parents, les proches et les amis** pour nous avoir soutenus tout au long de notre parcours.*

Dédicaces

Louange et Gloire à Dieu, le Tout Puissant, qui nous a permis de mener à bien ce modeste travail que je dédie...

A mes chers parents qui ne cessent de donner sans jamais recevoir, qui m'ont accompagnée durant tout ce parcours et m'ont encouragée à faire du mieux que je puisse. *Les mots ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance envers vos sacrifices, votre amour et votre soutien inconditionnels*

A ma chère sœur et mes chers frères

A tous les enseignants qui nous ont accompagnés durant notre cursus

A tous mes collègues et amis

RABAB

Dédicaces

J'aimerais, avant tout propos, exprimer ma reconnaissance à l'**Eternel mon Dieu**, Le Tout Puissant, pour ce que je suis car aucune vraie réussite n'est possible sans Lui.

Je dédie ce travail

A mes chers parents... Merci de m'avoir soutenue et aidée à surmonter tous les imprévus de la vie. Que ce travail, qui représente le couronnement de vos sacrifices généreusement consentis, de vos encouragements incessants et de votre patience, soit de mon immense gratitude et de mon éternelle reconnaissance. Je prie Dieu, le tout puissant, de vous protéger et de vous procurer santé, bonheur et longue vie.

A mes chers frères et sœurs, vous m'avez soutenue dans les différentes étapes de ma vie et de mes études. Je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Sans oublier mon trinôme **Rabab** et **Abderrahmane** pour leur patience et leur compréhension tout au long de l'année.

FELLA

Dédicaces

Je tiens tous d'abord à remercier Dieu le tout puissant qui nous a donné la force et la patience
d'accomplir ce modeste travail que je dédie

A mon cher père :

Tu es mon exemple éternel, tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager.

Que ce travail traduit ma gratitude et ma reconnaissance.

A ma chère mère :

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point de te remercier comme il se doit, ton
affection me couvre ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a été toujours ma
source de force.

A mes frères et ma sœur,

Puisse Dieu vous donner la santé, bonheur et surtout la réussite.

A tous mes amis qui m'ont toujours encouragé et à qui je souhaite plus de succès

A tous ceux que j'aime.

Merci !

ABDERRAHMANE

Sommaire :

Introduction

Partie théorique :

I. Rappel physiologique sur l'hémostase.....	18
I.1. Hémostase primaire:	18
I.2.Coagulation :	19
I.1.2.1. Les protéines de la coagulation	19
Les facteurs de la coagulation.....	19
Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation.....	22
I.1.2.2. Synthèse des protéines de la coagulation	23
I.1.2.3. Les étapes de la coagulation :.....	23
a. Activation du facteur X par la voie extrinsèque (tissulaire) :	23
b. Activation du facteur X par la voie intrinsèque :.....	24
I.3 : Fibrinolyse :	26
I.4.Quelques particularités de l'hémostase chez le nouveau-né :	27
I.4.1 : Particularités de l'hémostase primaire :.....	27
I.4.2 : Particularités de la coagulation :	27
I.4.3 : Particularités de la fibrinolyse :	29
II: La maladie hémorragique du nouveau-né.....	30
II.1: Définition:	30
II.2 : Physiopathologie :.....	30
II.2.1. La Vitamine K et son rôle dans la coagulation :.....	31
II.3: Formes Cliniques de la MHNN :	33
II.3.1. La forme précoce :	33
II.3.2. La forme classique :	33

II.3.3. La forme tardive:	33
III.: Les causes physiologiques d'une hypovitaminose K	36
IV.: Les facteurs favorisant le déficit en vitamine K.....	36
IV.1. : La prématurité :.....	36
IV.2. : La gémellité :.....	36
IV.3 : Une antibiothérapie à large spectre :.....	37
IV.4 : L'absence de supplémentation en vit K.....	37
V. DIAGNOSTIC :.....	38
V.1. Les signes cliniques:	38
V.2.Diagnostic biologique :	38
V.2.1. Les tests de dépistage :.....	39
V.2.2. Les tests de confirmation :.....	40
VI. Traitement :	41
VI.1. Mise en condition de NN :.....	41
VI.2. Traitement symptomatique :	41
VI.3. Traitement curatif:	41
VI.4. Traitement préventif:	41
VII. Evolution :	42
<u>Partie pratique :</u>	
I. Matériel et méthodes:	44
I.1. Population étudiée:.....	44
I.2. Méthodes:	44
1.2.1. Bilan global de la coagulation :.....	45
1.2.2. Dosage des facteurs vitamine K-dépendants et du facteur V :.....	50
1.2.3 : Fiche de renseignements :	52
1.2.4. Analyse statistique :.....	53
II. Résultats :.....	54

II.1. Epidémiologie :.....	55
II.1.1. Répartition des patients selon le sexe:.....	55
II.1.2. Répartition selon le délai d'apparition:	56
II.2. Etude clinique et thérapeutique :	56
II.2.1. Répartition des patients selon le profil clinique:	56
II.2.2. Conduite thérapeutique :.....	57
II.3. Etude paraclinique :	58
II.3.1. Répartition des patients selon les résultats du bilan global de la coagulation:.....	58
II.3.2. Répartition des patients selon les résultats du facteur V et des facteurs vitamine K- dépendants :	59
III. Discussion :.....	60
III.1. Le sexe :	61
III.2. La fréquence.....	61
III.3. Délai d'apparition:.....	62
III.4. Formes cliniques :.....	62
III.4.1. Forme précoce:.....	62
III.4.2. Forme classique :	63
III.4.3. Forme tardive :	63
III.5. Etude des manifestations cliniques :.....	66
III.6. Etude biologique :.....	68
III.7. Traitement :	71
III.7.1: Traitement curatif:.....	71
III.7.2. Traitement préventif:	72
III.7.3. Autres moyens préventifs :	75
IV. Conclusion.....	78
Bibliographie.....	82

Liste des abréviations

AAP: American Academy of Pediatrics

ADP: Adénosine Di Phosphate

AT: Anti-thrombine

AVK : Anti vitamine K

CCP : Concentré de complexes prothrombiniques

CHU : Centre hospitalo-universitaire.

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée.

FT : Facteur tissulaire.

FW : Facteur de Willebrand.

HTA : Hypertension artérielle.

IM : Intramusculaire

INR : International normalised ratio

ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis

IV : Intraveineuse

KHPM : Kininogène de haut poids moléculaire.

MHNN : Maladie hémorragique du nouveau-né.

NFS : Numération formule sanguine

NIBSC : National Institute for Biological Standards and Controls

NN : Nouveau-né

NO : Monoxyde d'azote.

PAI-1 : Inhibiteur de l'activateur de plasminogène.

PDF : Produits de dégradation de fibrine.

PFC : Plasma frais congelé

PGI : Prostaglandine.

PIVKA: Protein induced by vitamin k absence.

PP : Protéine plasmatique.

PK : Prékallikréine.

RCIU : Retard de croissance intra-utérin.

SHNN : Syndrome hémorragique du nouveau-né.

TCA : Temps de céphaline activateur

TCK : Temps de céphaline kaolin.

TFPI: Tissue factor pathway inhibitor.

t-PA: Activateur tissulaire de plasminogène.

TP : Taux de prothrombine.

TQ : Temps de Quick.

Vit K : Vitamine K

Liste des figures :

Figure 1: Les étapes de la coagulation et de la fibrinolyse	24
Figure 2: Schéma de l'activation de la phase contact de la coagulation.....	26
Figure 3: Schéma de la fibrinolyse	26
Figure 4: Structure de la vitamine K.....	31
Figure 5: Mécanisme d'activation des facteurs vit k-dépendants.....	32
Figure 6 : Purpura cutanée.....	38
Figure 7: Ecchymose de la cuisse gauche.	38
Figure 8 : Répartition des malades selon le sexe.....	51
Figure 9 : Répartition des patients selon le profil clinique.....	53
Figure 10 : Fréquence des différentes formes selon les études.....	61

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Quelques caractéristiques des activateurs et inhibiteurs de la coagulation.....	21
Tableau 2 : Caractéristiques des facteurs de la coagulation chez les prématurés et les nouveau-nés (% adulte).....	29
Tableau 3 : Formes cliniques de la maladie hémorragique du nouveau-né, causes et localisations du saignement.....	35
Tableau 4 : Répartition des malades selon le sexe.....	51
Tableau 5 : Répartition selon le délai d'apparition.....	52
Tableau 6 : Répartition des patients selon le profil clinique.....	52
Tableau 7 : Répartition des patients selon les résultats du bilan global de la coagulation.....	54
Tableau 8 : Répartition des patients selon les résultats des facteurs vitamine K-dépendants et F.V.....	55
Tableau 9 : Le sexe ratio selon les études.....	57
Tableau 10 : Fréquence des différentes formes selon les études.....	60
Tableau 11 : Les manifestations cliniques selon les études.....	62

Résumé : La maladie hémorragique du nouveau-né (par déficit en vit k) est relativement fréquente. Ses étiologies sont diverses et leur connaissance est capitale pour une bonne prise en charge.

Le but de notre étude est d'Identifier la forme clinique et l'étiologie la plus fréquente de cette maladie chez les nouveau-nés du CHU de Blida, ainsi que ses aspects diagnostiques et évolutifs. Nous présentons une étude rétrospective concernant 11 nouveau-nés colligés dans le service de pédiatrie du CHU Ben Boulaid de Blida ayant un syndrome hémorragique durant la période allant de 2015 à 2019.

Nous avons recensé 9 cas atteint de la maladie hémorragique sur les 11 nouveau-nés. Le sexe ratio M/F était de 1,25 et ils présentaient tous la forme tardive. On a noté l'apparition en première place des signes neurologiques (36.36%), des hémorragies cérébrales (27.27%) et au point de piqûre (27.27%), des hémorragies cutanéomuqueuses (18.18%) et en dernière place les hémorragies digestives (9.09%). Il faut signaler que tous les NN du CHU de Ben Boulaid reçoivent à la naissance une dose prophylactique de 10 mg de vit K par voie IM.

La fréquence de la maladie hémorragique par déficit en Vit K, en dépit de la dose prophylactique reçue, souligne l'intérêt du renforcement du système de prévention mis en place, avant l'accouchement chez la mère et après la naissance chez le nouveau-né.

Mots clés : maladie hémorragique du nouveau-né, déficit en vit K, forme tardive, système de prévention, IM.

Summary: Hemorrhagic disease of the newborn (by deficiency of vit K) is relatively common. Its etiologies are diverse and their knowledge is essential for a good management. The aim of our study is to identify the most common clinical form and etiology of this disease in newborns of Blida UHC, as well as the diagnostic and evolutionary aspects of the latter. We present a retrospective study of 11 newborns collected in the paediatric ward of CHU Ben Boulaid of Blida with hemorrhagic syndrome during the period from 2015 to 2019. We identified 9 cases of hemorrhagic disease out of the 11 newborns. The M/F ratio sex was 1.25 and they all presented the late form. We noticed the occurrence at the first place of neurological signs (36.36%), cerebral haemorrhages (27.27%) and at stitching points (27.27%), mucocutaneous haemorrhages (18.18%) and at last the digestive haemorrhages (9.09%). We should mention that all NN of the UHC of Ben Boulaid receive at birth a prophylactic dose of 10 mg of vit K by IM. The frequency of hemorrhagic disease due to VK deficiency, despite the prophylactic dose received, underlines the importance of strengthening the prevention system put in place, before childbirth with the mother and after birth with the newborn.

Keywords: hemorrhagic newborn disease, vit K deficiency, late form, prevention system, IM.

الملخص

المرض النزفي لدى المولود الجديد (بنقص الفيتامين ك) شائع نسبياً. إن مسببات هذا المرض متنوعة ومعرفتها ضرورية لإدارة جيدة للمرض.

الهدف من دراستنا هو تحديد الأشكال السريرية أكثر شيوعاً وأسباب هذا المرض في حديثي الولادة على مستوى المستشفى الجامعي بالبلدية وتحديد الجوانب التشخيصية والتطورية لهذه الأخيرة.

قدمنا دراسة بأثر رجعي لـ 11 مولود جديد جميعها في جناح الأطفال في المستشفى الجامعي مصابين بالمتلازمة النزفية خلال الفترة من 2015 إلى 2019

لقد أحصينا 9 حالات أمراض نزفية من أصل 11 المولود الجديد. وكانت نسبة الجنس 1.25 وجميع الحالات كانت في المرحلة المتأخرة.

لقد لاحظنا ظهور العلامات العصبية في المقام الأول (36.36%)، النزيف الدماغي (27.27%) والنزيف في منطقة الحقن (27.27%)، النزيف في الجلد (18.18%)، وأخيراً وليس آخراً، النزيف في الجهاز الهضمي. علماً أن جميع حديثي الولادة يتلقون جرعة 10 ملغ فيتامين ك عن طريق الحقن العضلي.

يؤكد تواتر حدوث المرض النزفي الناجم عن نقص فيتامين ك، على الرغم من الجرعة الوقائية التي يتلقاها حديثوا الولادة، أهمية تعزيز نظام الوقاية المعتمد قبل الولادة عند الام وبعد الولادة عند المولود الجديد.

الكلمات المفتاحية: مرض نزفي حديث الولادة، نقص فيتامين ك، مرحلة متأخرة، نظام الوقاية، الحقن العضلي.

Introduction

Le syndrome hémorragique du nouveau-né se traduit par la survenue au cours des 28 premiers jours de vie d'un saignement extériorisé ou non quelle que soit son importance, sa gravité, sa cause déclenchante et les anomalies cliniques associées [1].

Ce syndrome est relativement fréquent chez le nouveau-né. Cette fréquence est en partie conditionnée par les particularités des mécanismes de l'hémostase à cet âge de la vie.

En effet, le nouveau-né a spontanément une tendance hémorragique due à l'insuffisance de synthèse d'un certain nombre de facteurs de la coagulation (II, VII, IX, X). De plus, certaines maladies rencontrées en période néonatale, en particulier l'infection et l'hypothermie, perturbent souvent l'hémostase [1].

La maladie hémorragique du nouveau-né (MHNN) a été décrite pour la 1^{ère} fois par Townsend en 1894 [2]. Due à un déficit en facteurs vitamine k-dépendants de la coagulation (II, VII, IX, X), cette terminologie devient cependant imprécise car le nourrisson peut aussi être touché, c'est pourquoi le terme de « maladie hémorragique par déficit en vitamine k » semble plus approprié. [3]

Dans ce sens, aux états unis, le comité pédiatrique de la « société internationale de thrombose et d'hémostase » a recommandé en 1999 de changer le nom de "maladie hémorragique du nouveau-né" qui reste peu descriptif et de préciser que c'est une "hémorragie par carence en vitamine k" [4] élargissant ainsi l'âge d'inclusion de cette pathologie (jusqu'à six mois) [5,6].

Elle se présente sous 3 formes : la forme classique, la forme précoce et la forme tardive. Ces deux dernières sont rares dans les pays occidentaux, la population africaine se caractérise par la prédominance de la forme précoce. [7]

Une hémorragie du nouveau-né est toujours un évènement alarmant pour sa famille et le personnel soignant [8]. Habituellement elle est bénigne mais lorsqu'elle est importante elle peut se manifester par une anémie aiguë et mettre en jeu le pronostic vital du nouveau-né atteint.

Son traitement est basé sur l'administration d'une dose de vitamine K, une perfusion de plasma qui apporte les facteurs de coagulation et une transfusion avec du sang iso groupe, iso Rhésus. [9]

Enfin, pour mieux cerner les différents aspects de cette maladie, nous nous fixons comme objectifs de :

-Identifier la forme clinique et l'étiologie la plus fréquente de ce syndrome hémorragique chez les nouveau-nés du CHU de Blida.

-Etudier les aspects diagnostiques et l'évolution de ce syndrome.

Partie théorique

I. Rappel physiologique sur l'hémostase :

Normalement le sang circule librement contre l'endothélium intact des vaisseaux sanguins, mais en cas de rupture d'un vaisseau, une série de réactions s'établit pour arrêter le saignement : c'est l'hémostase. C'est une réponse rapide, localisée et précise qui fait intervenir de nombreux facteurs normalement présents dans le plasma, de même que des substances libérées par les thrombocytes et les cellules du tissu endommagé. [10]

L'hémostase s'effectue en 3 étapes successives et indissociables : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse.

I.1. Hémostase primaire :

Elle comprend l'ensemble des interactions entre la paroi vasculaire, les plaquettes et les protéines adhésives qui aboutissent à la formation du thrombus plaquettaire.

La première réaction que provoque la lésion d'un vaisseau sanguin est sa constriction (vasoconstriction) ralentissant le débit sanguin et diminuant les pertes sanguines, ce qui favorise les interactions entre plaquettes et endothélium. [11]

En règle générale, les plaquettes n'adhèrent ni les unes aux autres ni à l'endothélium lisse qui tapisse les vaisseaux sanguins. Les cellules endothéliales intactes libèrent du monoxyde d'azote (NO) et une prostaglandine appelée prostacycline (PGI²). Ces deux substances chimiques préviennent l'agrégation plaquettaire dans le tissu normal et la limitent à l'emplacement de la lésion.

Dès que cet endothélium est endommagé et que les fibres de collagène sous-jacentes sont exposées, les thrombocytes s'amarrent fermement à ces fibres de collagène du sous-endothélium. Une grosse protéine plasmatisque appelée facteur de Willebrand (FW) stabilise la liaison des thrombocytes en formant un pont entre le collagène et les plaquettes. Ces dernières sont activées, elles gonflent, forment des prolongements et deviennent collantes. De plus, elles libèrent des messagers chimiques, notamment :

- **ADP (adénosine diphosphate) : un puissant agent d'agrégation.**

- **La sérotonine et la thromboxane A2** (dérivé de prostaglandine) favorisent le spasme vasculaire et l'agrégation plaquettaire.

A mesure qu'ils s'accumulent, les thrombocytes libèrent davantage de substances chimiques et l'agrégation se poursuit. C'est ainsi que se forme le clou plaquettaire ou « thrombus blanc ». [10]

I.2. Coagulation :

La coagulation du sang est le phénomène par lequel le sang fluide et circulant se transforme en une masse insoluble et immobile. Ce phénomène est lié à la transformation d'une protéine soluble, le fibrinogène, en une masse insoluble : la fibrine. [12]

Elle fait intervenir des effecteurs et des inhibiteurs qui assurent l'équilibre entre le risque de thrombose et le risque hémorragique. (Tableau 1)

Les effecteurs renferment : douze protéines plasmatiques appelées « facteurs de coagulation », le facteur tissulaire (FT), les phospholipides plaquettaires et le calcium. [13]

I.2.1. Les protéines de la coagulation :

Incluent les facteurs de la coagulation et les inhibiteurs physiologiques de la coagulation présents dans le plasma.

Les facteurs de la coagulation : sont pour la majorité désignés par des chiffres Romains. Une fois activés, ils portent leur nom suivi de la lettre "a". Par exemple le Xa désigne le facteur X activé. Ils sont regroupés en différentes catégories selon leur structure et leur fonction.

-Les facteurs II, VII, IX, X, XI, XII et la prékallikréine sont des zymogènes (précurseurs d'enzymes) de sérines protéases, enzymes protéolytiques.

-Le facteur XIII est le zymogène d'une transglutaminase, enzyme établissant des liaisons covalentes entre deux protéines, c'est le facteur stabilisant de la fibrine.

-Les facteurs V, VIII et le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) sont des cofacteurs et n'auront d'activité enzymatique qu'après activation par protéolyse.

-Le fibrinogène est le substrat final des réactions de coagulation, il est transformé en fibrine par la thrombine.

Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation : appartiennent à 3 familles :

-Les inhibiteurs des sérines protéases ou anti protéases ou "serpines", incluent l'antithrombine (AT), le cofacteur II de l'héparine (HCII) et plus accessoirement α 1-antitrypsine, le C1-inhibiteur et l' α 2 macroglobuline.

-Le système de la protéine C avec son cofacteur : la protéine S. Il régule la coagulation par protéolyse.

-Le tissue factor path way inhibitor (TFPI) : inhibe la voie de la coagulation déclenchée par le facteur tissulaire. [13]. [14]

Activateurs de la coagulation

N° du facteur	Nom du facteur	Nature	Origine	Fonction ou voie
I	Fibrinogène	PP	Foie	Voie commune, converti en fibrine
II	Prothrombine	PP	Foie + vit K	Voie commune, converti en thrombine
III	Facteur tissulaire (FT)	Glycoprotéine membranaire	Cellules des tissus	Active la voie extrinsèque
IV	Ion calcium Ca ²⁺	Ion inorganique	Plasma	Nécessaire à toutes les étapes de coagulation
V	Proaccélérine	PP	Foie, plaquettes	Voie commune
VII	Proconvertine	PP	Foie + vit K	Voie extrinsèque
VIII	Facteur antihémophilique A ou thromboplastinogène	PP	Foie, rate, poumons	Voie intrinsèque
IX	Facteur antihémophilique B ou Christmas	PP	Foie + vit K	Voie intrinsèque
X	Facteur Stuart	PP	Foie + vit K	Voie commune
XI	Facteur prothromboplastique plasmatique C	PP	Foie	Voie intrinsèque
XII	Facteur Hageman	PP	Foie	Voie intrinsèque
XIII	Facteur de stabilisation de fibrine (FSF)	PP	Foie, moelle osseuse	Stabilise les monomères de fibrine
PK	Prékallitréine = facteur Fletcher	PP		Voie intrinsèque

KHPM	Kininogène de haut poids moléculaire	PP		Voie intrinsèque
Inhibiteurs				
AT III	Antithrombine III	PP	Foie	Inhibe IX, X, XI et XII
PC	Protéine C	PP	Foie + vit K	Inhibe V et VIII
PS	Protéine S	PP	Foie + vit K	Cofacteur de PC

Tableau1: Quelques caractéristiques des activateurs et inhibiteurs de la coagulation. [10][15]

I.2.2. Synthèse des protéines de la coagulation :

Toutes les protéines plasmatiques de la coagulation sont synthétisées dans l'hépatocyte avant d'être sécrétées dans la circulation, à l'exception du TFPI produit par l'endothélium vasculaire.

Le foie joue donc un rôle clé dans le maintien d'une hémostase normale, toutefois, certaines des protéines de la coagulation sont aussi produites par d'autres organes, par exemple :

-Le facteur VIII est produit également par la rate et les poumons.

-La protéine S est produite également par l'endothélium vasculaire.

Les protéines vitamine K-dépendantes (II, VII, IX, X, protéine C et S)

Subissent dans l'hépatocyte les modifications post-traductionnelles qui sont indispensables à l'acquisition de leur activité coagulante grâce à la vitamine K. [13]. [14]

I.2.3. Les étapes de la coagulation :

Pour mieux comprendre le déroulement de la coagulation, il faut savoir que l'activation transforme les facteurs de coagulation en enzymes en supprimant une partie de la protéine, ce qui change leur conformation. Une fois qu'un facteur est activé, il active à son tour le facteur suivant et le mécanisme se poursuit de la même manière. [10]

La coagulation est sous la dépendance d'une enzyme clé qui est le facteur Xa. Une molécule du Xa est capable de transformer 500 molécules de prothrombine en thrombine, cette dernière assure la transformation du fibrinogène en fibrine. [16]

L'activation du facteur X peut se faire par deux voies. Les deux font intervenir un élément crucial, une membrane portant une charge négative. Plus particulièrement, les thrombocytes activés présentent de la phosphatidylsérine chargée négativement (autrefois appelée facteur plaquettaire 3 ou PF3) à la surface membranaire. Il semble que de nombreux facteurs de coagulation relevant des deux voies ne puissent être activés que sur ces surfaces. [10]

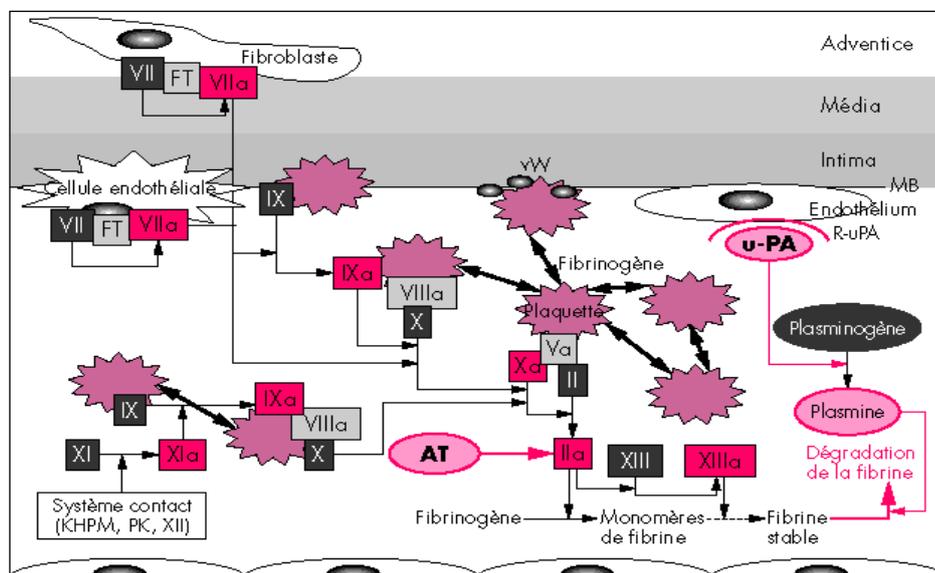


Figure 1 : Les étapes de la coagulation et de la fibrinolyse

a. Activation du facteur X par la voie extrinsèque (tissulaire) :

Lors d'une lésion vasculaire, le FT présent dans l'adventice fixe à la fois le F.VII et les traces de F. VIIa présents dans le sang circulant, avec auto activation immédiate du F.VII. Le complexe binaire FT/VIIa active ensuite simultanément les F.IX et X fixés sur les surfaces membranaires des plaquettes, initiant ainsi la voie exogène de la coagulation. Le IXa lui-même renforce l'activation du F.X.

A son tour, le F. Xa transforme la prothrombine (F. II) en thrombine (F. IIa).

La thrombine amplifie immédiatement sa propre synthèse :

-Elle stimule les plaquettes qui passent à proximité et provoque leur recrutement pour renforcer le thrombus plaquettaire.

-Elle active les cofacteurs VIII et V.

-Elle active le F. XI de la voie intrinsèque.

b. Activation du facteur X par la voie intrinsèque :

Le facteur XI n'est pas seulement activé de façon rétroactive par la thrombine, mais peut l'être aussi, accessoirement, par le contact de protéines plasmatiques avec le sous-endothélium. Ces protéines sont : F. XII, prékallikréine (PK) et kininogène de haut poids moléculaire (KHPM).

[14]

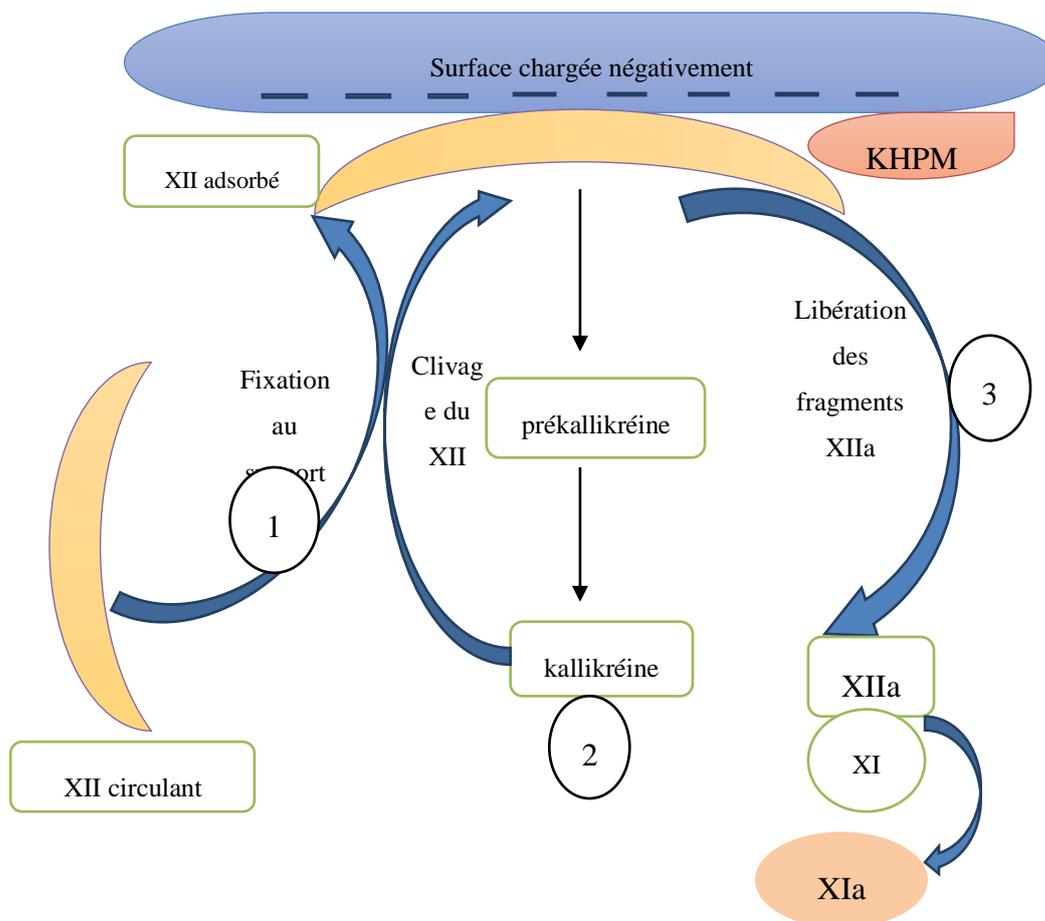


Figure 2 : Schéma de l'activation de la phase contact de la coagulation

En présence d'une surface chargée négativement (tel le verre ou le kaolin in vitro), le F. XII s'adsorbe sur cette surface et change de conformation, ce qui fait apparaître un site enzymatique qui permet le clivage de la prékallikréine en kallikréine. Cette dernière agit en retour sur le facteur XII pour couper des fragments. Les fragments du F. XIIa sont alors capables d'activer le F. XI en XIa. Un cofacteur est nécessaire à l'attachement du facteur XII sur les surfaces et au démarrage de la réaction ; il s'agit du KHPM.

Le F. XIa va activer le F. IX en IXa, le IXa avec le VIIIa vont activer le X en Xa.

Le Xa transforme la prothrombine en thrombine qui assurera la transformation du fibrinogène en fibrine. Cette dernière est stabilisée par le F. XIII.

Comme le rôle de cette voie d'activation de la coagulation est mineur, les déficits même sévères en F. XII, PK et KHPM n'entraîne pas d'augmentation du risque hémorragique. [16]

I.3 : Fibrinolyse :

Le caillot hémostatique ne joue qu'un rôle temporaire. Lorsque la structure et la fonction tissulaire sont restaurées par le processus de cicatrisation, il doit disparaître.

La fibrine fixe de façon spécifique le plasminogène et l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA). Le complexe trimoléculaire accélère la vitesse de réaction entre le t-PA et le plasminogène. La plasmine, formée au contact de la fibrine, entraîne sa protéolyse en produits de dégradation de la fibrine (PDF). Le réseau de fibrine, qui relie les plaquettes entre elles et à la paroi vasculaire, est ainsi progressivement dégradé.

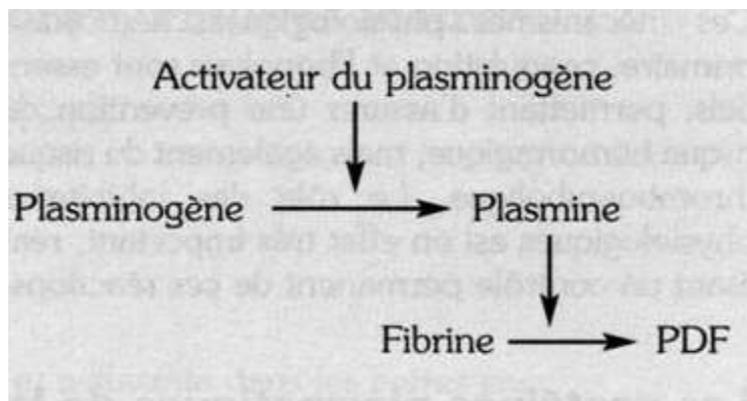


Figure 3 : Schéma de la fibrinolyse

Il existe des systèmes inhibiteurs de la fibrinolyse, notamment l' α_2 anti plasmine et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI-1). [11]

I.4. Quelques particularités de l'hémostase chez le nouveau-né :

Les travaux pionniers de Maureen Andrew à la fin des années 1980 ont mis en évidence les particularités d'un système de l'hémostase dit en développement, reflet des changements quantitatifs et qualitatifs présents dans la première année de vie mais aussi dans la période fœtale [17, 18]. Malgré ces particularités, il existe un équilibre hémostatique satisfaisant durant la vie fœtale et la période néonatale. Toutefois, cet équilibre est fragile pour prévenir à la fois l'hémorragie et la thrombose. [19]

I.4.1 : Particularités de l'hémostase primaire :

Chez le fœtus, les plaquettes circulantes sont détectables dès la 15^{ème} semaine de gestation et le nombre de plaquettes est stable au cours du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse, avec des valeurs comparables à l'adulte, comprises entre 200 et 300 x10⁹/L. [18]

Chez le nouveau-né à terme et chez le prématuré, la numération des plaquettes est normale, entre 150 et 450 x 10⁹/L. Le volume plaquettaire moyen est également normal.[20]

Le facteur Willebrand (FW) (antigène et activité) est élevé chez le nouveau-né à terme et le prématuré. Il diminue progressivement jusqu'à l'âge de 6 à 12 mois, puis augmente de façon progressive jusqu'à l'âge adulte. [21, 22]

I.4.2 : Particularités de la coagulation :

L'activité coagulante des facteurs est généralement autour de 50% de l'activité trouvée chez l'adulte, sauf pour les facteurs V et VIII.

Facteurs vitamine K-dépendants :

Entre la 20^{ème} et la 30^{ème} semaine d'aménorrhée, les taux des facteurs vitamine K-dépendants, II, VII, IX et X, sont stables, compris entre 10 % pour le facteur IX et 30 % pour le facteur VII [23]. Ces taux augmentent ensuite au cours des dix dernières semaines de la vie intra-utérine, avec à la naissance des valeurs de 30 à 50 % [24], qui ne seront identiques à celles de l'adulte qu'après 6 mois de vie [25].

Les caractéristiques des facteurs de la coagulation chez le nouveau-né sont résumées dans le tableau n°2.

De même, l'activité des inhibiteurs de la coagulation est réduite :

L'activité de l'AT (représente 80% de l'activité anticoagulante) est à 50% de celle de l'adulte.

L'activité de la protéine C est abaissée à 30%. [15]

Facteurs	Demi-vie en heures	Prématuré	A terme	Age d'activité adulte 100%
Fibrinogène g/l	96-144	2,8-1,3	2,4±0,7 3,5±1,5	Naissance
Facteur II %	60	31±9	50±14	2-6 mois
Facteur V %	24	70±22	79±17	Naissance
Facteur VII %	2-6	37	54	2 semaines
Facteur VIII %	10-12	116	126	Naissance
Facteur IX %	18-24	28	35	6 mois
Facteur X %	60	31±9	45±12	2 semaines
Facteur XI %	60-70	25	31	3 mois
Facteur XII %	48	30	47	3 semaines
Facteur XIII %	144	-	50	3 semaines

Tableau2 : Caractéristiques des facteurs de la coagulation chez les prématurés et les nouveau-nés (% adulte)

[15]

I.4.3 : Particularités de la fibrinolyse :

La fibrinolyse est immature à la naissance.

Le taux de plasminogène est de 30 à 50 % chez le nouveau-né à terme. Il est encore plus bas chez le prématuré.

Le taux de l' α 2-antiplasmine, inhibiteur principal de la plasmine, est comparable à la naissance à celui de l'adulte. En revanche, les concentrations de l'activateur plasmatique du plasminogène (t-PA) et de son inhibiteur de type I (PAI-1) sont significativement augmentées. L'augmentation du t-PA est transitoire et très rapidement, son taux est d'environ 50 % par rapport à la valeur moyenne de l'adulte. [26]

II : La maladie hémorragique du nouveau-né :

II.1: Définition :

La maladie hémorragique du nouveau-né se définit par un syndrome hémorragique secondaire à la diminution du taux et de l'activité (inférieure à 25%) des facteurs de la coagulation qui dépendent de la vitamine K (II, VII, IX et X).[15]

II.2 : Physiopathologie :

II.2.1. La Vitamine K et son rôle dans la coagulation :

II.2.1.1. Structure de la vitamine K :

La vitamine K (K pour coagulation en Danois) a été découverte par le Danois Henrik Dam (Prix Nobel 1943), elle rassemble un groupe de dérivés naturels liposolubles, dont la structure comporte un noyau 2-méthyl-1,4-naphthoquinone substitué en position 3 par :

- Une chaîne phtyl (vit K1 ou phytoménadione ou phylloquinone ou phytonadione)
- Des résidus prényl (vit K2 ou ménaquinone)
- Un hydrogène (vit K3 ou ménadione)

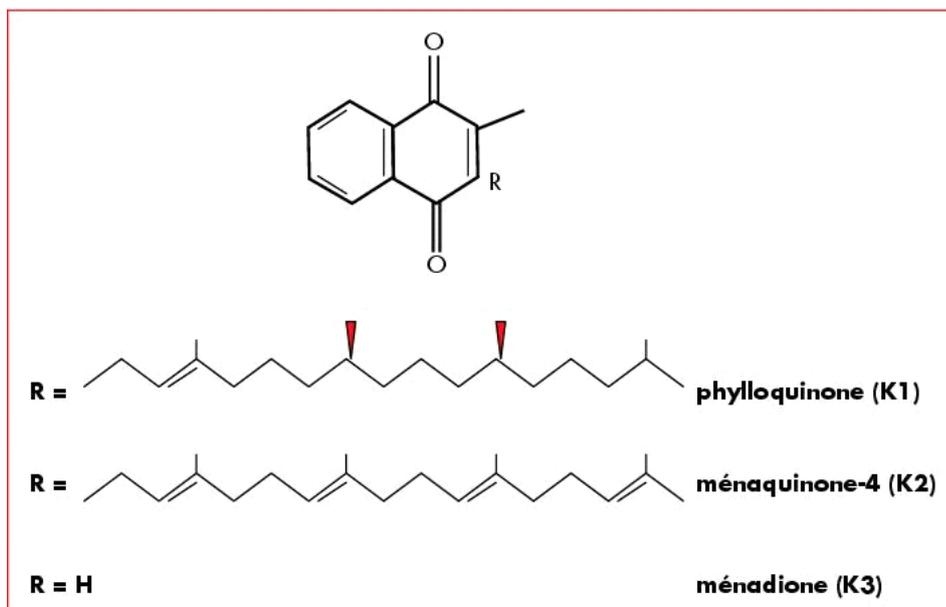


Figure 4 : Structure de la vitamine k

Seule la vitamine K1 est utilisée comme médicament pour favoriser la synthèse des facteurs vitamine k-dépendants.[27]. [28]. [29]. [30]

II.2.1.2. Origine et devenir dans l'organisme :

Il existe 2 types de vitamine K :

- **Vitamine K exogène** : (vit K1) d'origine alimentaire, représente 70% des apports :
 - Origine végétale : certains légumes verts tels la salade, les épinards, le brocoli, le thé vert...
 - Origine animale : le jaune d'œuf, le foie, le lait (le lait de vache en est 4 fois plus riche que le lait maternel).
- **Vitamine K endogène** : (vit K2) d'origine bactérienne, produite par la flore intestinale et représente 30% des apports.

Les apports recommandés sont :

10 µg/kg/jour chez le nouveau-né.

1 µg/kg/jour chez l'adulte, peuvent être largement couverts par l'alimentation.[31]

C'est une vitamine liposoluble dont l'absorption se fait au niveau de l'intestin grêle et requiert la présence de sels biliaires. [32]

Elle passe dans la circulation sanguine où elle atteint sa concentration maximale 2 heures après l'absorption (seuls les dérivés solubles passent dans la circulation). Les réserves sont faibles, essentiellement hépatiques mais aussi osseuses, musculaires et cutanées. Elle est ensuite éliminée dans la bile et les urines sous formes de dérivés.[31]

II.2.1.3: Mécanisme d'activation des facteurs vitamine K-dépendants :

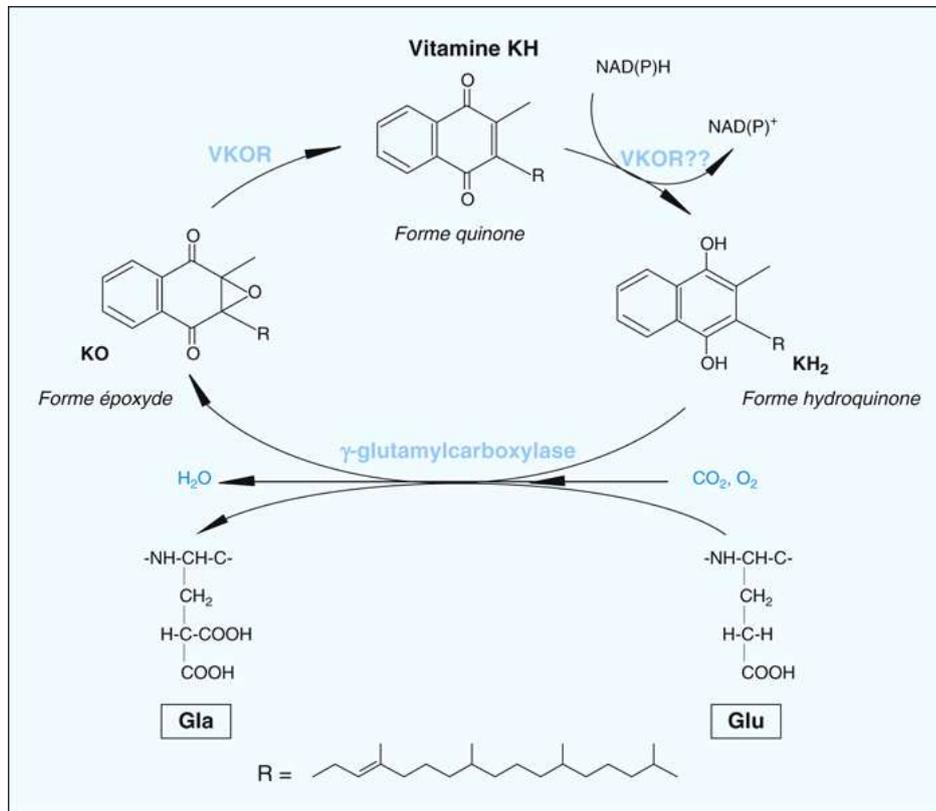


Figure 5 : Mécanisme d'activation des facteurs vit k-dépendants.

Dans une réaction de carboxylation, la forme réduite de la vitamine K (naphtohydroquinone), sert de cofacteur à une carboxylase qui transforme 9 à 12 résidus acides glutamiques (Glu) en acide γ -carboxyglutamique (Gla) dans la région N-terminale des protéines vitamine k-dépendantes. Celles-ci peuvent alors se fixer aux phospholipides acides des membranes plaquettaires en présence de Ca²⁺ et devenir fonctionnelles.[14]

Pour mieux comprendre le phénomène, il faut savoir que la carboxylation est la modification post-traductionnelle qui ajoute un groupement carboxylique (-COO-).

La γ -glutamyl carboxylase transforme en acides γ -carboxyglutamiques certains acides glutamiques du domaine N-terminal des protéines vit K-dépendantes.

La γ -carboxylation du glutamate permet de chélater le calcium Ca²⁺. Les 2 charges positives de ce dernier contribuent à la formation de réseaux entre les groupes carboxyliques du

glutamate modifié et les groupements phosphates des phospholipides des membranes (ou entre deux glutamates modifiés). Ces réseaux obturent les lésions par lesquelles le sang s'écoule.

La vitamine K réduite est le co-substrat de la γ -glutamyl carboxylase. Au cours de la réaction, la vitamine K est transformée en époxyde.

La quantité de vitamine K dans l'alimentation étant limitante, il est nécessaire qu'elle soit de nouveau réduite par la vitamine K époxyde réductase.[27]. [28]. [29]. [30].

En cas de carence en vitamine K, le foie synthétise des facteurs non fonctionnels de la coagulation dénommés PIVKA (Protein Induced by Vitamin K Absence). Ces protéines ne peuvent fixer le calcium et agissent en inhibant la coagulation, ce qui risque d'entraîner un syndrome hémorragique. [31]

II.3: Formes Cliniques de la MHNN :

Trois formes cliniques ont été décrites (Tableau n° 3)

II.3.1. La forme précoce : survenant dans les premières 24 heures de vie, souvent liée à l'utilisation maternelle de médicaments interférant avec l'action de la vitamine K.

II.3.2. La forme classique : survenant à j2-j7 de vie avec hémorragie digestive dans la majorité des cas, plus rarement hémorragie après circoncision, aux points d'injection ou ombilicale.

Ces deux formes sont en général bénignes et facilement prévenues par une prophylaxie vitaminique.

II.3.3. La forme tardive :

Survenant à la fin de la 1^{ère} semaine ou à la 2^{ème} semaine, elle est la forme la plus grave et peut être mortelle ou source de séquelles neurologiques par hémorragie intracrânienne.

Cette forme tardive peut révéler une maladie métabolique (galactosémie) mais surtout une pathologie digestive s'accompagnant d'un défaut d'absorption digestive des graisses (atrésie

des voies biliaires, mucoviscidose) ou d'un défaut de synthèse protéique (déficit en α 1-antitrypsine acquis ou congénital).

L'expression clinique hémorragique est variable suivant le taux du déficit mais en cas de déficit sévère, le tableau hémorragique peut être présent dans les trois formes.[33] [34].

	Forme précoce	Forme classique	Forme tardive
<i>Age de survenue</i>	24 premières heures	2-7 jours	15 jours-6 mois
<i>Causes</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Carence d'apport -Prise pendant la grossesse de : antagonistes de vit K (AVK), Anticonvulsivants (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine), certains antibiotiques (rifampicine), antituberculeux(isoniazide) 	<ul style="list-style-type: none"> -Carence d'apport (allaitement maternel exclusif) -Absence de supplémentation -Défaut d'absorption 	<ul style="list-style-type: none"> -Carence d'apport (allaitement maternel exclusif) -Absence de supplémentation -Malabsorption : maladie cœliaque -Cholestase hépatique : atrésie des voies biliaires, Déficit en α1-antitrypsine Mucoviscidose, galactosémie - Hépatite.
<i>Localisation du saignement</i>	<ul style="list-style-type: none"> Intracérébrale Ombilicale Gastro-intestinale Céphalématome 	<ul style="list-style-type: none"> Intracérébrale Ombilicale Gastro-intestinale Sphère oto-rhino-laryngologique Post-circoncision Sites d'injection 	<ul style="list-style-type: none"> Intracérébrale Gastro-intestinale Sphère oto-rhino-laryngologique Tractus urogénital Sites d'injection

Tableau3 : Formes cliniques de la MHNN, causes et localisations du saignement [15]

III : Les causes physiologiques d'une hypovitaminose K :

Elles sont, de manière générale et quelle que soit la forme clinique, de 3 ordres :

- L'insuffisance d'apport anténatal en vitamine K (alimentation de la mère pauvre en légumes, faible transfert placentaire et faible réserve hépatique fœtale)
- L'insuffisance d'apport lors d'alimentation au sein. Celle-ci représente un facteur prédisposant à la maladie hémorragique surtout tardive (fréquence 15 à 20 fois plus grande par rapport au nouveau-né nourri au lait artificiel).
- Une faible absorption intestinale en rapport avec la stéatorrhée physiologique du nouveau-né et l'absence de production de la vitamine K2 (flore intestinale pauvre).[15]

IV: Les facteurs favorisant le déficit en vitamine K :

IV.1: La prématurité : prématurité du foie et stérilité de l'intestin. En effet, la synthèse intestinale ne débute qu'à la fin de la première semaine de vie. [32]

IV.2 : La gémellité : On n'a pas trouvé de relation directe entre la gémellité et la MHNN, ni entre la gémellité et les coagulopathies, mais des liens indirects touchant le développement des différents organes, y compris le foie, peuvent être mis en évidence par l'étude de l'aspect de quelques complications pouvant survenir durant les grossesses gémellaires :

IV.2.1 : La prématurité :

Etant la première grande complication des grossesses gémellaires.

Environ 50 % des patientes accouchent avant 37 semaines d'aménorrhée.[35]

La gravité de cette prématurité en cas de grossesse gémellaire vient du fait que les naissances entre 26 et 30 semaines sont 10 fois plus fréquentes qu'en cas de grossesse unique. De la même façon, la fréquence des naissances entre 31 et 34 semaines est 7 fois plus élevée qu'en cas de grossesse unique.[36]

Il existe une relation directe entre le poids de naissance et le risque de morbidité néonatale, cette dernière est liée essentiellement à la prématurité et à l'hypotrophie fœtale.[37]

VI.2.2: Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) :

Il s'agit du 2^{ème} grand risque après la prématurité en cas de grossesse gémellaire. Le retard de croissance intra-utérin aboutit à un poids de naissance trop faible (le poids de naissance des jumeaux est inférieur en moyenne de 600 g à celui des enfants uniques et 50 % des jumeaux sont hypotrophes à leur naissance). Dans les grossesses gémellaires peut s'observer une discordance de croissance entre les deux jumeaux, on peut observer entre eux une grande disparité. On considère que cette hypotrophie relative est grave lorsque le plus petit des deux jumeaux a un poids de naissance inférieur de 15 % du poids de naissance du plus gros.[38]

VI.2.3 : L'hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle maternelle est 3 fois plus fréquente au cours des grossesses gémellaires qu'au cours des grossesses uniques. Elle peut être responsable de complications fœtales sérieuses, dont le RCIU et ses conséquences. [39]

IV.3 : Une antibiothérapie à large spectre : destruction de la flore intestinale déjà pauvre.[32]

IV.4 : L'absence de supplémentation en vit K. [32]

V. DIAGNOSTIC :

Il repose essentiellement sur l'examen clinique et le diagnostic biologique.

V.1. Les signes cliniques :

- Hémorragie digestive gastro-intestinale de type hématomèse* ou rectorragies*.
- Hémorragie ombilicale.
- Hémorragie cutanée : à type d'hématomes diffus ou des saignements aux points de piqures qui sont le plus souvent en rapport avec un trouble de coagulation, le purpura est en rapport avec une thrombopénie qui est un trouble de l'hémostase primaire.
- Hémorragie sous capsulaire du foie et des surrénales.
- Hémorragie rétinienne.
- Hémorragie cérébro-méningée qui est la forme la plus grave.[15]



Figure 6 : Purpura cutanée



Figure 7 : Ecchymose de la cuisse gauche.

V.2. Diagnostic biologique :

Le bilan biologique sera demandé en fonction de l'orientation clinique. Ce dernier est subdivisé en deux : les tests de dépistage ou d'orientation et les tests de diagnostic ou de confirmation.

V.2.1. Les tests de dépistage :

- **Numération plaquettaire** : fait partie d'un examen plus global appelé hémogramme ou Numération Formule Sanguine (NFS). Elle permet de vérifier une éventuelle thrombopénie et si elle existe, son degré de sévérité.

Le nombre normal de thrombocytes est compris entre 150 000 et 450 000 / mm³ de sang.

- **Test de Quick (TQ)** : désigne la durée nécessaire à un échantillon de plasma sanguin dénué de plaquettes pour coaguler lorsqu'il est mis en présence de certains réactifs particuliers (thromboplastine).

La mesure du TQ permet l'exploration des voies exogène et commune de la coagulation plasmatique (VII, X, V, II, et I). Il permet aussi de suivre un traitement à la vitamine K.

Il est plus sensible que le TCA parce que le F.VII a la durée de vie la plus courte.

- **Temps de céphaline activée (TCA)** : La mesure du TCK permet l'exploration des voies endogène et commune de la coagulation plasmatique.

L'échantillon de sang est mis en présence de céphaline, qui est un substitut plaquettaire, ainsi que d'un activateur particulière (kaolin, silice, acide éllagique...).

Ces manipulations permettent ainsi d'explorer les facteurs XII, XI, IX, VIII, X, V, II, et I.

- **Fibrinogène** : protéine plasmatique soluble, de synthèse hépatique mais ne nécessite pas la vit K. L'augmentation de son taux dans le sang indique des syndromes inflammatoires pouvant résulter de plusieurs maladies. Sa diminution traduit le plus souvent une insuffisance hépatique.

Sous l'action de la thrombine, le fibrogène se transforme en fibrine, une protéine insoluble essentielle à la coagulation du sang. [17]

V.2.2. Les tests de confirmation :

En fonction des résultats des tests de dépistage, les tests de confirmation seront réalisés.

Il s'agit du dosage des facteurs vitamine K-dépendants (II, VII, IX, X) et du facteur V.

Biologiquement, les déficits en vitamine K entraînent un allongement du TQ et du TCA lié à la diminution de l'activité des facteurs vitamine K-dépendants, II, VII, IX, X, avec une numération plaquettaire normale et un taux de facteur V normal. La mise en évidence de PIVKA peut également aider au diagnostic même plusieurs heures après la correction des anomalies de la coagulation obtenue grâce à l'administration de la vitamine K. [17]

VI. Traitement :

VI.1. Mise en condition de NN :

- Transfert dans une unité de soins intensifs.
- Mettre le nouveau-né dans un incubateur et le placer en position de sécurité.
- Assurer la liberté des voies aériennes supérieures surtout s'il existe la notion d'asphyxie sévère à la naissance.
- Administration d'oxygène à la demande et sous contrôle.
- Eventuellement et si nécessaire intubation et ventilation assistée. Lui placer un monitoring pour apprécier la fréquence cardiaque, la température et la pression artérielle.[15]

VI.2. Traitement symptomatique :

La transfusion en cas d'hypovolémie, celle-ci permettra de restaurer immédiatement la masse globulaire.[15]

VI.3. Traitement curatif :

- L'administration de vit k1 naturelle : ampoule de 10 mg de vit K. Utiliser pour l'injection une seringue à insuline et donner une dose de charge de 5mg par voie intraveineuse.
- Plasma frais congelé à raison de 10-15 cc/kg en perfusion.[15]

VI.4. Traitement préventif :

Dans la forme classique : supplémentation systémique en vitamine k1 à la naissance à raison de 1 mg en injection intramusculaire (IM) ou par voie orale : vit k en gouttes, 2 gouttes tout de suite après la naissance.

Dans la forme précoce : injection à la mère de 50 mg de vit k1 en pré et per partum par voie IM, et 5 à 10 mg de vit k1 par voie parentérale ou par voie orale au nouveau-né.

Dans la forme tardive : administration systématique de 2 mg de vit k1 par voie orale à la naissance. Cette supplémentation sera renouvelée si le nouveau-né est nourri au sein, s'il présente une diarrhée trainante ou si l'on suspecte une intolérance aux protéines du lait. De telles mesures permettraient d'éviter la survenue d'une maladie hémorragique tardive par avitaminose k dont la gravité immédiate et le risque de séquelles à long terme ne sont pas à négliger.[15]

VII. Evolution :

L'évolution de la maladie est redoutable surtout lorsque l'hémorragie est associée à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) [7] ou lorsqu'il s'agit de localisation intracrânienne engageant ainsi le pronostic vital et fonctionnel.

La létalité est lourde pouvant atteindre 68% des cas [40]. Les séquelles sont importantes surtout du point de vue neurologique ou elles peuvent atteindre 40%. [41]

Les formes de gravité :

- Céphalhématome : épanchement sanguin bénin de la voute crânienne chez le nouveau-né. Il est parfois observé après un accouchement difficile, quand il y a eu application d'un forceps sur la tête. Le céphalhématome se résorbe spontanément et complètement en quelques semaines, aucun traitement n'est nécessaire.
- Hémorragie sous capsulaire et hépatomégalie plus pâleur importante
- Hématome capsulaire de la rate avec splénomégalie.
- Hémorragie de surrénales.
- Hémorragie cérébro-méningée : en rapport avec une anoxie, un traumatisme obstétrical et réalisant un tableau de détresse cérébrale plus ou moins grave et/ou convulsions.
- Hémorragie pulmonaire : avec détresse respiratoire et hypothermie.
- Hémorragie rétinienne. [15]

Partie pratique

I. Matériel et méthodes :

I.1. Population étudiée :

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive, portant sur une série de cas de 11 nouveau-nés hospitalisés dans le service de pédiatrie du CHU de BLIDA et dont un prélèvement pour bilan de coagulation a été adressé au laboratoire dans le cadre de l'exploration d'un syndrome hémorragique.

Ces cas ont été diagnostiqués MHNN entre 2015 et 2019.

Les nouveau-nés ayant une hémorragie cutanéomuqueuse secondaire à une thrombopénie ont été exclus de l'étude.

Il faut savoir qu'à la naissance, tous les nouveau-nés du CHU de Ben Boulaïd reçoivent une dose prophylactique de 10 mg de vit K par voie intramusculaire.

I.2. Méthodes :

I.2.1. Collecte des données :

Les dossiers des 11 cas renfermaient les données démographiques (l'âge et le sexe), les données cliniques et les résultats du bilan biologique (TP, TCK, fibrinogène, facteurs vit k-dépendants et F.V).

Toutes ces données ont été rapportées sur une fiche de renseignement.

I.2.2. Prélèvements :

Le prélèvement des nouveau-nés était réalisé sur des tubes citratés. En effet l'anticoagulant de référence en hémostase est le citrate de sodium. Il est impératif de respecter strictement le rapport anticoagulant sur sang total 1/9.

L'usage des tubes sous vide est conseillé.

Les difficultés de ponction ou les conditions de prélèvements peuvent, dans certains cas, compromettre la validité des résultats. Le prélèvement d'un volume de sang suffisant chez un nouveau-né est désormais un challenge pour le personnel médical [42].

En effet, les avancées technologiques ont permis de réduire le volume de ces prélèvements, mais l'obtention d'un prélèvement veineux direct, répondant aux bonnes conditions pré-analytiques pour l'étude de l'hémostase reste un problème en pédiatrie [43].

L'agglutination des plaquettes par l'EDTA peut entraîner une fausse thrombopénie, le remplissage insuffisant du tube citraté peut induire un allongement par artéfact des temps de coagulation. De plus, un prélèvement effectué sur un cathéter avec de l'héparine prolongera le TCA et/ou le TP [44].

1.2.3. Bilan global de la coagulation :

1.2.3.1: Temps de Quick (Taux de prothrombine) :

A. Principe :

Le temps de Quick est le temps de coagulation d'un plasma citraté déplaqueté, recalcifié en présence d'un excès de thromboplastine à 37°C. Il s'agit d'un test chronométrique en un temps ; c'est une méthode globale d'exploration in vitro de la voie exogène et commune de la coagulation, à savoir le facteur II, V, VII et X.

B. Réactif :

Thromboplastine commerciale, d'origine animale (thromboplastine lapine), obtenue par extraction.

Les thromboplastines commerciales sont rendues insensibles à l'héparine par ajout de substances à forte charge électropositive (type polybrène).

C. Mode opératoire :

1. Calibration :

La calibration permet la conversion des temps de Quick (secondes) en taux de prothrombine, qui est exprimé en pourcentage. Les calibrants « thromboplastines » disponibles sur le marché sont étalonnés par rapport au standard international du NIBSC (National Institute for Biological Standards and Controls). Une droite d'étalonnage (droite de Thivolle) est établie pour chaque lot de réactif thromboplastine, à partir de différentes dilutions du calibrant titrant environ 100%, la valeur exacte étant précisée pour chaque lot de calibrant. La courbe est tracée en portant sur papier semi logarithmique l'inverse de la dilution en abscisse et le temps de coagulation en secondes en ordonnée : le calibrant non dilué correspond à 100 %, la dilution au demi à 50 %, celle au quart à 25 %.

2. Contrôle :

Dans chaque série de mesures, il est impératif de passer un contrôle normal et un contrôle pathologique dans les mêmes conditions qu'un plasma de patient.

3. Technique semi-automatique :

- ✓ Reconstituer la thromboplastine selon les instructions du fabricant.
- ✓ Distribuer dans la cupule de l'appareil 50 µL de plasma à étudier.
- ✓ Incuber 2 minutes à 37 °C.
- ✓ Ajouter 100 µL de thromboplastine pré-incubée à 37°C.
- ✓ Lire le temps de coagulation sur l'appareil.

D. Expression des résultats et valeurs normales :

Le temps de Quick peut être exprimé en temps (secondes) et en pourcentage (taux de prothrombine)

La valeur usuelle du TQ, variable en fonction du réactif et de l'appareillage, est de l'ordre de 10 à 13 secondes.

Le taux de prothrombine (TP) est obtenu après conversion du TQ en pourcentage d'activité par référence à la droite d'étalonnage (droite de Thivolle). Les valeurs normales du TP sont supérieures à 70 %.

1.2.3.2. Temps de céphaline Kaolin (TCK) :

A. Principe :

C'est le temps de coagulation d'un plasma citraté pauvre en plaquettes, recalcifié en présence de phospholipides et d'un activateur du système contact de la coagulation.

Les phospholipides (céphaline) représentent un substitut plaquettaire. L'activateur du système contact peut être particulaire (kaolin, silice micronisée, céliste) ou soluble (acide ellagique).

Ce test explore in vitro les facteurs de la voie intrinsèque (Prékallicréine, kininogène de haut poids moléculaire, XII, XI, IX, VIII) et les facteurs de la « voie commune » (X, V, II, fibrinogène).

B. Réactifs :

1. Réactif TCK comprenant la céphaline et l'activateur de la phase contact.
2. Chlorure de Calcium CaCl_2 0,025 M.

C. Mode opératoire :

1. Détermination du temps témoin :

Le temps témoin est déterminé pour chaque lot de réactif, en réalisant un TCK sur une série de plasmas normaux (minimum 30) et en effectuant la moyenne des temps de coagulation obtenus.

2. Contrôle :

Dans chaque série de mesures, il est impératif de passer un contrôle normal et un contrôle pathologique dans les mêmes conditions qu'un plasma de patient.

3. La technique semi-automatique :

- ✓ Distribuer dans la cupule de l'appareil 50 µl du plasma à étudier.
- ✓ Distribuer le même volume de témoin et de contrôle normal et pathologique.
- ✓ Ajouter 50 µl du réactif du TCK.
- ✓ Incuber 2 mn à 37°C
- ✓ Ajouter 50 µl de chlorure de calcium 0,025 M pré-incubé à 37°C tout en activant l'appareil.
- ✓ Noter le temps de la coagulation.
- ✓ Vérifier que les TCK du plasma témoin et les plasmas contrôle se situent dans les fourchettes indiquées.

C. Interprétation : Le TCK est allongé si le rapport $\frac{\text{TCK malade}}{\text{TCK témoin}} > 1.2$

La valeur du TCK témoin est 30s.

1.2.3.3. Dosage du fibrinogène :

A. Principe :

Il s'agit d'une méthode chronométrique fonctionnelle qui mesure le temps de coagulation à 37°C d'un plasma citraté dilué pauvre en plaquettes en présence de calcium et d'un excès de thrombine, selon la méthode de Clauss.

Lorsqu'il y a un excès de thrombine, le temps de coagulation du plasma est proportionnel à la concentration en fibrinogène. Il est donc réalisé une droite de calibration, à l'aide d'un plasma titré en fibrinogène, en portant en abscisse les inverses de dilutions successives d'un plasma et en ordonnée les temps de coagulation correspondants.

B. Réactifs :

1. Thrombine calcique titrée et lyophilisée.
2. Solution tampon pH 7.35 : pour la dilution des plasmas à étudier.
3. Plasma de contrôle normal et pathologique.

C. Mode opératoire :

1. Diluer le plasma à étudier au 1/10 dans le tampon. Cette dilution permet d'obtenir habituellement un temps de coagulation compris entre 8 et 25 secondes (fibrinogénémie comprise entre 1,5 et 4 g/l).
2. La technique utilisée dans notre étude est semi-automatique :
 - ✓ Placer la thrombine dans le bloc de l'appareil.
 - ✓ Distribuer dans la cupule de l'appareil 100 µl de la dilution du plasma à étudier.
 - ✓ Distribuer le même volume de contrôle normal et pathologique.
 - ✓ Incuber 2mn à 37°C.
 - ✓ Ajouter 100 µl de la thrombine en activant l'appareil.
 - ✓ Noter le temps de la coagulation.
 - ✓ Les taux de fibrinogène des plasmas de contrôle doivent être dans les limites indiquées.

D. Valeurs normales :

Enfant : 1,25 - 3 g/l

Adulte : 2 - 4 g/l.

1.2.4. Dosage des facteurs vitamine K-dépendants et du facteur V :

Les facteurs vitamine k-dépendants sont des protéines du sang ou des proenzymes qui arrêtent le saignement. Ces facteurs nécessitent la présence de la vitamine k pour être activés et être fonctionnels :

II (prothrombine), VII (proconvertine), IX (antihémophilique B), X (Stuart-power), désignés aussi par PPSB.

Le facteur V (pro accélélerine) fait partie du complexe prothrombinique.

A. Principe : Il s'agit d'un test chronométrique utilisant la thromboplastine. Le temps de thromboplastine explore la voie dite extrinsèque de la coagulation, l'ajout de thromboplastine calcique dans le plasma citraté active le facteur VII permettant ainsi d'évaluer globalement l'activité des facteurs de cette voie.

B. Mode opératoire :

-Mélanger l'échantillon à un plasma pauvre en plaquettes (qui peuvent activer la coagulation) et citraté (pour chélater de Ca^{2+}), tous les facteurs de coagulation sont présents.

-Ajout la thromboplastine à 37 °C.

-Ajouter le Ca^{2+} en excès pour déclencher la réaction.[45]

C. Valeurs normales :

-F. II : 70% - 120%

-F. V : 70% - 120%

-F. VII : 55% - 170%

-F. IX : 60% - 120%

-F. X : 70% - 120% [46, 47, 48,49]

D. Interprétation : Dans la MHNN, on constate une diminution des taux des facteurs II, VII, IX, X avec un taux de facteur V normal.

La MHNN a été retenue devant l'association d'une baisse du TP et d'un allongement du TCK, ou devant une baisse du TP seul corrigée par l'administration d'une dose de vitamine K, avec un taux de fibrinogène normal, un taux de plaquettes normal et un taux de F.V normal.

Fiche de renseignements :

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe :

Service :

Vitamine K reçue chez le nouveau-né :

- Oui () per os () injectable () Nombre de prises :

- Non ()

Données de l'examen clinique :

-Délai d'apparition de l'hémorragie :

-Hémorragie extériorisée :

Hématémèse ()

Epistaxis ()

Saignement au point de pique ()

Hémorragie ombilicale ()

Hématurie ()

Rectorragie ()

- Hémorragie cutanée :

Diffuse () Locale ()

Ecchymose () Purpura ()

- Troubles neurologique : Oui () Non ()

- Signes de gravité : Oui () lequel :

Non ()

Bilan biologique :

- Taux de plaquettes :

- TP :

- TCA :

- Fibrinogène :

- Les facteurs de coagulation : II : V : VII : IX : X :

Traitement :

Evolution :

1.2.5. Analyse statistique :

Toutes les données ont été reportées sur un tableau Excel pour calculer les moyennes et les pourcentages.

Résultats

II.1. Epidémiologie :

II.1.1. Répartition des patients selon le sexe : (N=9)

Cette maladie a été diagnostiquée chez 5 garçons et 4 filles, le sexe ratio est à 1.25.

Sexe	Filles	Garçons
Nombre de cas par sexe	4	5
Pourcentage (%)	44.44%	55.55%

Tableau 4 : Répartition des malades selon le sexe

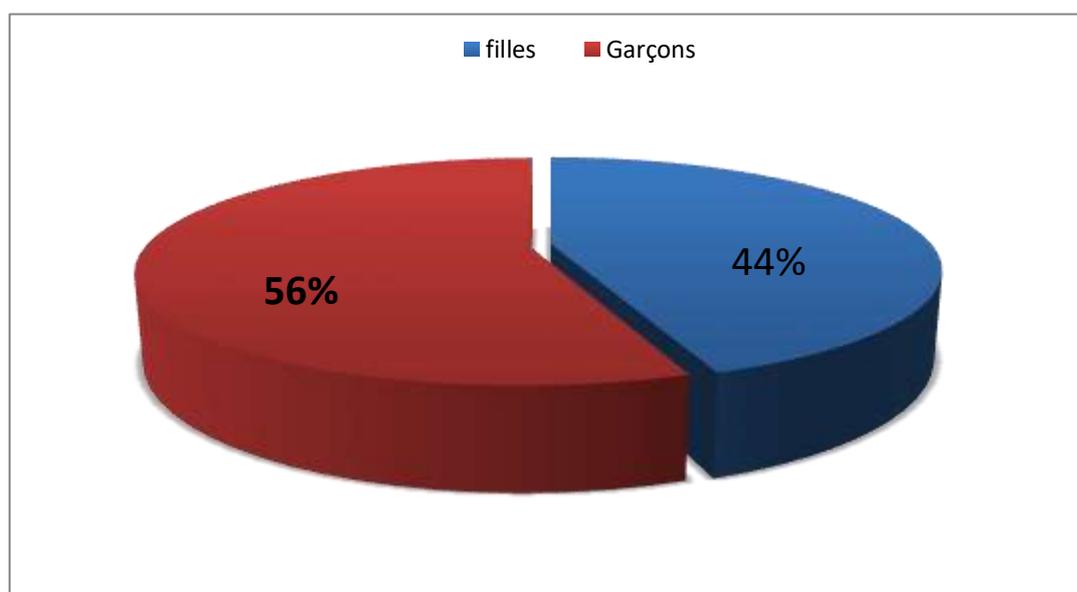


Figure 8 : Répartition des malades selon le sexe

II.1.2. Répartition selon le délai d'apparition : (N=9)

La totalité de nos patients ont présenté une hémorragie au-delà de la 3^{ème} semaine de vie.

La forme de MHNN	Délai d'apparition	Patients	Pourcentage
Précoce	J1	0	0%
Classique	J2 - J7	0	0%
Tardive	> J7- 6 mois	9	100%

Tableau 5 : Répartition selon le délai d'apparition

II.2. Etude clinique et thérapeutique :

II.2.1. Répartition des patients selon le profil clinique :

Manifestations cliniques	Fréquence	Pourcentage
Hémorragie cutanéomuqueuse	2	18,18%
Hémorragie digestive	1	9,09%
Hémorragie cérébrale	3	27,27%
Hémorragie au point de piquêre	3	27,27%
Syndrome hémorragique non précisé	3	27,27%
Signes neurologiques associés	4	36,36%

Tableau 6 : Répartition des patients selon le profil clinique

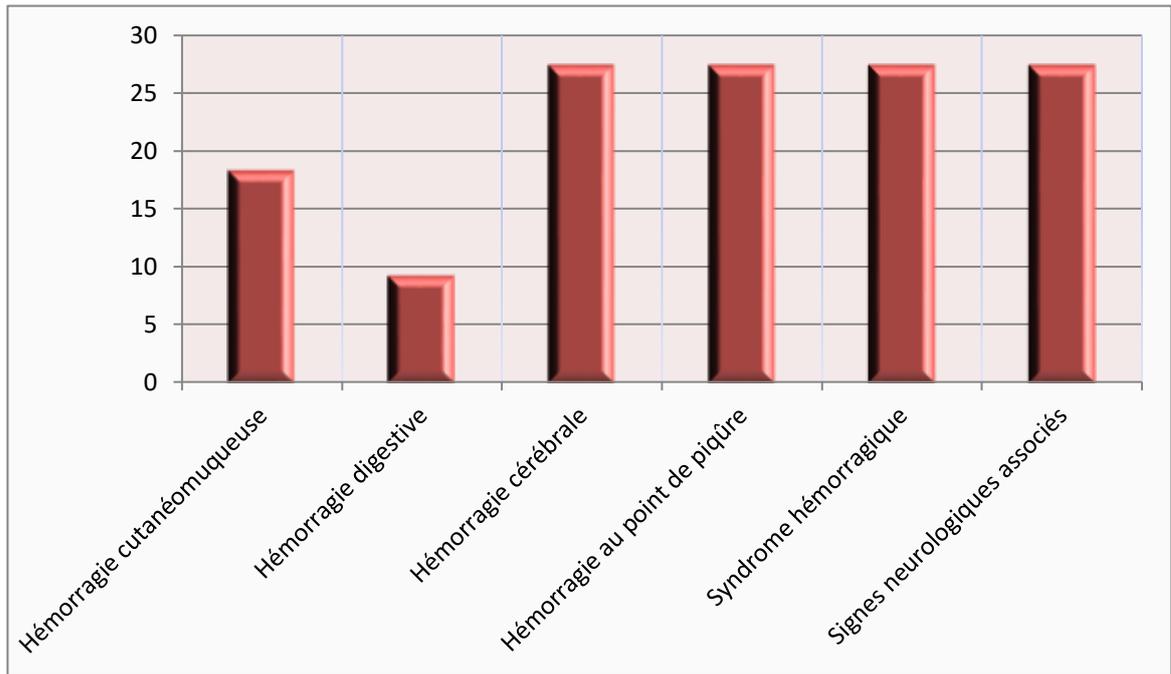


Figure 9 : Répartition des patients selon le profil clinique

II.2.2. Conduite thérapeutique :

La conduite thérapeutique dans notre série consistait en l'administration de vitamine K à raison de 10 mg en IV pour tous les malades diagnostiqués en tant que MHNN.

II.3. Etude des données biologiques :

II.3.1. Répartition des patients selon les résultats du bilan global de la coagulation : (N=10)

	$\frac{\text{TCK malade}}{\text{TCK témoin}}$	TP (%)	Fibrinogène (g/l)
Cas n°1	Incoagulable	13	6
Cas n° 2	1.5	67.60	2.59
Cas n° 3	1.3	78.50	3.41
Cas n°4	Incoagulable	Incoagulable	3,15
Cas n° 5	1.36	74.10	3.38
Cas n° 6	2.06	58.40	2.87
Cas n° 7	1.03	62.60	2.33
Cas n° 8	1.16	50.50	2.62
Cas n° 9	1.16	83.10	2.69
Cas n° 10	1.56	38.00	1.2

Tableau 7 : Répartition des patients selon les résultats du bilan global de la coagulation

II.3.2. Répartition des patients selon les résultats du facteur V et des facteurs vitamine K-dépendants : (N=8)

Facteurs % Patients	Facteur II	Facteur V	Facteur VII	Facteur X
1	3.50	100	19	9.50
2	35	100	80	50
3	65	100	40	54
4	2.60	100	15	3
5	90	100	80	53
6	60	100	65	65
7	67	100	70	55.50
8	55	95	42	30

Tableau 8 : Répartition des patients selon les résultats des facteurs vitamine K-dépendants et du F.V

Discussion

III.1. Le sexe :

Dans notre étude, le sexe ratio était de 1.25, ce qui rejoint les données de Salem et al de Tunisie [1], de Faye et al du Sénégal [50] et d'EL Jazouli du Maroc [51] qui ont respectivement un sexe ratio de 1,4 et 1,9 et 1,5.

Ceci nous mène à conclure que la MHNN n'est pas une maladie liée au sexe, elle peut toucher aussi bien le sexe masculin que le sexe féminin.

<i>Série</i>	<i>Sexe ratio</i>
<i>Notre étude</i>	1.25
<i>Salem et al</i>	1.4
<i>Faye et al</i>	1.9
<i>EL Jazouli</i>	1.5

Tableau 9 : Le sexe ratio selon les études

III.2. La fréquence :

La prévalence de la maladie hémorragique par déficit en vitamine K varie beaucoup en fonction du pays et du schéma de prophylaxie recommandé. En l'absence de prophylaxie, elle varie de 4,4 à 7,2 pour 100 000 naissances dans les pays européens. [3, 52, 53,54]

Elle est plus importante dans les pays en voie de développement : 72 cas pour 100 000 naissances en Thaïlande. [52,55]

Les études faites par Salem et al [1] en Tunisie et Faye et al. [50] au Sénégal ont rapporté respectivement un pourcentage de 2,17% et 9,2% cas de MHNN par rapport au nombre total des hospitalisations, alors que l'étude Marocaine d'El Jazouli [51] a noté une fréquence intermédiaire précisée à 5,05% des hospitalisations.

Ces fréquences sont probablement sous estimées puisque certaines hémorragies sont parfois non diagnostiquées telles que les hémorragies intraventriculaires et/ou périventriculaire du nouveau-né prématuré et les hémorragies viscérales secondaires aux traumatismes obstétricaux entraînant le décès rapide du nouveau-né. Par ailleurs les nouveau-nés présentant des bosses séro-sanguines et des céphalématomes n'ont pas été pris en considération, n'ayant pas été hospitalisés. [51]

III.3. Délai d'apparition :

Le risque de la maladie hémorragique du nouveau-né est accru entre le 3^{ème} et le 7^{ème} jour et peut concerner plus de 1% des nouveau-nés surtout en l'absence de prophylaxie [44].

L'âge moyen de nos malades était de 32 jours tandis qu'il était de 5 jours chez El Jazouli, Salem et al et Faye et al.

Ce résultat peut être expliqué par l'efficacité de la dose prophylactique de vit K donnée à la naissance.

III.4. Formes cliniques :

III.4.1. Forme précoce :

Elle survient durant les 24 premières heures, elle est généralement rare dans les pays développés [56], contrairement à la population Africaine [57].

Généralement, cette forme n'est pas affectée par l'administration ou non de vit k à la naissance [58]. En revanche, elle est rencontrée presque exclusivement chez les nouveau-nés de mère ayant pris, au cours de la grossesse, des médicaments suspects d'affecter le métabolisme de la vitamine k et qui incluent des anticonvulsivants, des antituberculeux, des antibiotiques ainsi que des antagonistes de la vitamine k et qui peuvent induire des formes sévères d'hémorragie [59,60]

Cette forme n'a été retrouvée chez aucun de nos patients. Une fréquence de 23% a été retrouvée chez El Jazouli avec un seul cas expliqué par une prise d'antituberculeux chez la mère au cours de la grossesse. La même fréquence a été retrouvée chez Faye et al alors que

chez Salem et al, plus que la moitié des cas ont manifesté leur hémorragie dans les premières 24h de leur vie.

Puisque cette forme est plus liée à l'état de la mère parturiente qu'à l'état du NN, le fait qu'il n'y ait pas de cas de forme précoce indique le bon suivi de grossesse chez ces mères et le respect des consignes de leurs médecins gynécologues en s'abstenant de prendre des médicaments qui peuvent porter atteinte à leur santé ou à la santé de leurs fœtus. Sans oublier de signaler la nécessité de se faire suivre par une médecin gynécologue avant même de programmer une grossesse.

III.4.2. Forme classique :

Elle survient pendant la première semaine de vie (J2-J7). C'est la forme la plus fréquente [58,61] mais aucun cas n'a été signalé dans notre série, ce qui peut traduire l'efficacité de la dose de vit K reçue dans la prévention de la forme classique.

Chez El Jazouli, cette forme a été la forme prédominante avec un taux de 77%, la fréquence de cette forme a dépassé la moitié de très peu chez Faye et al (55%).

Chez Salem et al, cette forme n'a été retrouvée que chez 32% de leurs patients. Plus de la moitié d'entre eux avait déjà reçu une dose préventive en IM à la naissance, les auteurs ont donc justifié ce résultat par une insuffisance probable de la dose prophylactique donnée.

III.4.3. Forme tardive :

Son délai d'apparition se situe au-delà de 7 jours. Elle survient presque toujours chez les nouveau-nés allaités exclusivement au sein [6,62] et touche principalement les nouveau-nés n'ayant pas reçu de vit k à la naissance ou bien ceux ayant reçu la forme orale uniquement.

Normalement, le schéma prophylactique adopté au niveau du CHU de Ben Boulaid consiste en l'administration d'une dose de vit K à la naissance en IM, une dose orale après une semaine de vie et une deuxième dose après un mois.

Dans notre étude, la MHNN s'est manifestée tardivement chez 100% de nos patients, parce que les NN n'ont pas reçu les deux doses orales prévues soit suite à un problème de pénurie de vit K soit par manque d'observance, les NN ayant quitté le service de néonatalogie n'y ont pas été ramenés à nouveau.

L'allaitement exclusif au sein sans aucun autre apport alimentaire favorise encore plus l'avènement de cette forme.

De plus, la forme tardive peut indiquer la présence d'une autre maladie.

Pour certains auteurs, La MHNN constitue un indicateur précoce d'une maladie sous-jacente [63] surtout quand elle est tardive et survenant chez un nouveau-né qui a reçu une prophylaxie à la naissance. [64,65]

Ces maladies peuvent être : la maladie cœliaque, une atresie des voies biliaires, un déficit en α 1-antitrypsine, une mucoviscidose, une galactosémie ou une hépatite. [15]

Les taux retrouvés chez Salem et al [1], Faye et al [50] et El Jazouli [51] sont respectivement 12%,22% et 0%. Ceci peut être expliqué soit par :

- Le taux très important de mortalité qui touche cette forme, les nouveau-nés pouvant décéder bien avant leur admission aux urgences. La présence de saignements minimes justifie un traitement précoce par Vit K. En effet, plus de 50% des cas présentant des saignements au-delà de la première semaine ont une localisation intracrânienne, et plus de 69% ont un caractère multifocal [63]. Par ailleurs la mortalité peut atteindre dans ce cas un taux de 50%.
- Une absence de prophylaxie de vit K à la naissance donnant pour conséquence la MHNN sous sa forme classique, la prise en charge thérapeutique engagée dans ce cas va empêcher sa reproduction tardive.

<i>Série</i>	<i>Précoce (%)</i>	<i>Classique(%)</i>	<i>Tardive (%)</i>
<i>Notre étude</i>	--	--	100
<i>Salem et al</i>	56	32	12
<i>Faye et al</i>	43	55	2
<i>EL Jazouli</i>	23	77	--

Tableau 10 : Fréquence des différentes formes selon les études

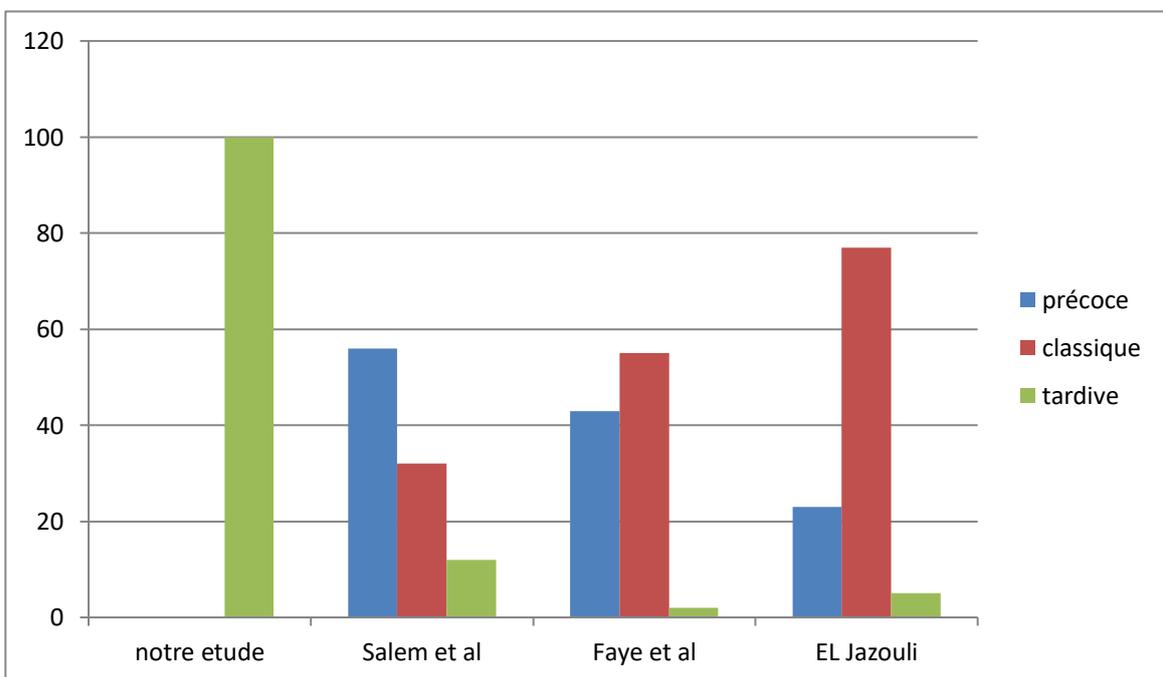


Figure 10 : Fréquence des différentes formes selon les études

III.5. Etude des manifestations cliniques :

Comme son nom l'indique, un SHNN se manifeste par un saignement qu'il soit externe ou interne, extériorisé ou non.

L'examen clinique du nouveau-né doit chercher en premier un état de choc, des bulles hémorragiques, des hémorragies viscérales digestives, urinaires et surtout cérébro-méningées, par ailleurs on doit souligner la localisation, l'aspect et l'importance des lésions. [52, 66,67]

L'aspect clinique du syndrome hémorragique peut constituer un élément d'orientation diagnostique. En effet, un purpura oriente vers une anomalie de l'hémostase primaire alors qu'un hématome nous pousse à chercher une anomalie de coagulation, à savoir une prise d'anticoagulants chez la maman ou bien une pathologie constitutionnelle notamment une hémophilie.

Dans notre étude les manifestations cliniques étaient dominées par des hémorragies au point de pique et des hémorragies cérébrales (27,27%). Ces hémorragies étaient associées à des signes neurologiques (36.36%) qui sont un signe de gravité.

On remarque une concordance avec ce que rapporte la littérature.

Les hémorragies cutanéomuqueuses (18.18%) et les hémorragies digestives (9.09%) étaient d'apparition moindre.

Pour S. Jabnoun [40] les manifestations hémorragiques les plus fréquentes étaient l'hémorragie digestive (55%) et pulmonaires (40%), avec souvent une détresse respiratoire et de la fièvre comme signes associés.

Il en est de même pour Faye [50] chez lequel les localisations viscérales et en particulier respiratoires (34%), et digestives (32%) étaient prédominantes en association avec une détresse respiratoire dans 49% des cas, une hypothermie dans 51% des cas, avec un état de choc (29%).

Pour ces deux derniers, la forme prédominante était la forme classique connue par la prédominance des signes digestives, donc les résultats concordent aussi.

On remarque que lorsque la MHNN survient dans les premiers jours de vie, c'est-à-dire dans sa forme précoce et classique, elle est bénigne et facilement traitée par administration de vit K, pourtant le NN à la naissance est très fragile, ses organes sont immatures, ses systèmes de défense sont faibles et il est démuné de toute source vitaminique à part celle administrée à la naissance.

Par contre, quant la maladie survient à un âge tardif, lorsque le NN est mieux protégé par une synthèse hépatique de vit K, une synthèse intestinale et un apport alimentaire, les conséquences peuvent être redoutables, la mortalité est importante et les séquelles chez les survivants sont graves et irréversibles.

Ceci nous mène à supposer l'existence d'un facteur déclenchant associé chez les NN ayant présenté une forme grave.

Ce facteur déclenchant peut être un syndrome inflammatoire, comme chez le NN ayant présenté un taux élevé de fibrinogène, une atteinte neurologique manifestée à la naissance, une malformation congénitale, une maladie hépatique ou intestinale ou même une utilisation d'antibiotiques à large spectre.

Manifestations cliniques	Notre étude	S. J abnoun	N.F.Faye
Hémorragie cutanéomuqueuse	18.18%	/	/
Hémorragie digestive	9.09%	55%	32%
Hémorragie cérébrale	27.27%	/	/
Hémorragie au point de piqûre	27.27%	/	/
Syndrome hémorragique non précisé	27.27%	/	/
Signes neurologiques associés	36.36%	/	/
Hémorragie pulmonaire	/	40%	34%
Détresse respiratoire	/	Souvent	49%
Hypothermie	/	Souvent	51%

Tableau 11 : les manifestations cliniques selon les études.

III.6. Etude biologique :

Le bilan initial minimal devant la maladie hémorragie est :

-TP

-TCA

-TAUX DE FIBRINOGENE

-Les facteurs vit k-dépendants et le facteur V.

Les résultats qu'on a trouvés sont :

-TCA : Un allongement dans 70 % des cas (7 cas sur 10)

-TP : Une baisse dans 70 % des cas. (7 cas sur 10)

-Fibrinogène : Un taux normal chez 80 % de nos patients (8 cas sur 10). Un cas présentait une légère diminution de ce taux avec 1,2 g/l et l'autre par contre un taux très élevé avec 6 g/l.

Il faut savoir qu'une baisse de fibrinogène peut avoir comme cause l'immaturation hépatique ou la malnutrition, alors qu'une augmentation peut révéler une inflammation, un lymphome...

Le nouveau-né présentant un taux de fibrinogène bas était âgé de 17 j seulement, cette baisse peut alors être attribuée à l'immaturation hépatique.

Le NN présentant un taux très élevé, âgé de 32 j, était hospitalisé dans un état très critique. Le pronostic vital était sombre avec un examen neurologique perturbé, un hématome extra-dural et une hémorragie méningée. En présence de ces syndromes inflammatoires, une augmentation du taux de fibrinogène est pour le moins justifiée.

Les taux des facteurs vit K-dépendants étaient effondrés.

Le diagnostic posé à ce NN était en faveur d'une MHNN sous sa forme tardive avec des signes neurologiques de gravité.

N.B : Le cas n°9 présentait des valeurs normales de TP, TCK et fibrinogène parce que leur dosage a été fait après administration de vit K et donc après correction des déficits.

-Plaquettes : Un taux de plaquette normal dans tous les cas.

-Facteur V : Un taux normal dans tous les cas.

-Facteurs vit K-dépendants : Une baisse dans tous les cas. Cette baisse pour un nouveau-né peut ne pas inclure tous les facteurs vit k-dépendants, elle peut concerner un seul facteur comme elle peut les concerner tous. Le déficit peut être sévère comme dans le cas n°1 et 4, modéré comme dans le cas n°8 ou léger dans les autres cas.

Habituellement, le dosage des facteurs vit K-dépendants se fait soit dans le cadre d'une exploration d'un syndrome hémorragique (avant administration de vit K) soit dans le cadre d'un contrôle (après administration de vit K).

Pour certains NN le dosage de ces facteurs n'a pas été effectué. Ceci s'explique par l'arrêt de l'hémorragie et l'amélioration des signes cliniques peu après leur injection d'une dose curative de vit K en IV, le dosage ne devenant ainsi plus nécessaire.

Chez Salem et al [1] le TP était bas dans 58% des cas avec un fibrinogène diminué chez 33% des nouveaux nés. Il en est de même chez Faye et al [50] qui ont rapporté un TP bas dans 46% des cas et une diminution de fibrinogène dans 21% des cas.

Dans le profil biologique de la maladie hémorragique par carence en vitamine k, l'intérêt de la recherche de la PIVKA (proteins induced by vitamin K absence) réside dans le fait qu'elle reste détectable même après normalisation du TP suite à l'administration de Vitamine K.

De ce fait, l'ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) a établi cinq critères principaux pour faire le diagnostic :

- TP bas
- Taux normal de fibrinogène
- Taux normal de plaquettes
- Normalisation rapide du TP après administration de Vit K
- Présence de PIVKA. [4]

En revanche, dans les pays en voie de développement ces critères pourraient être difficiles à adopter puisque des données comme la PIVKA et le fibrinogène n'y sont pas toujours disponibles, ce qui fait de la diminution du TP ainsi que sa normalisation rapide après administration de Vit K les deux critères principaux et suffisants pour étiqueter une hémorragie par carence en vit K. [51]

III.7. Traitement :

III.7.1: Traitement curatif :

La démarche diagnostique ne doit en aucun cas retarder la prise en charge thérapeutique. Dès que le pédiatre s'oriente vers une MHNN, il envoie un prélèvement au laboratoire pour un bilan d'hémostase et administre une dose de 10 mg de vit K par voie IV sans attendre les résultats du prélèvement. La priorité étant de corriger le déficit, puis de gérer les complications qui dépendent à la fois de la localisation et de la sévérité du saignement.

En effet, pour une hémorragie intracrânienne compliquée, la gestion inclut le monitoring des patients au cas par cas proposant ainsi des traitements supplémentaires pour les patients présentant des saignements sévères et orientant les patients qui nécessitent une prise en charge spéciale aux unités de soins intensifs.

Après correction de la coagulopathie sous-jacente, et dans les cas d'hémorragie intracérébrale, une évaluation neurologique est nécessaire pour apprécier le risque de survenue de convulsion, ainsi qu'une évaluation neurochirurgicale pour une éventuelle décompression chirurgicale et d'évacuation de caillots. [51]

III.7.1.1: Vitamine K :

La littérature rapporte qu'une injection d'une dose de 250 à 300 µg/kg, soit une moyenne de 1 à 3 mg de Vit K, est jugée suffisante jusqu'à l'âge de 6 mois en dehors de complications, et ce par voie intraveineuse lente, la voie intramusculaire exposant le patient au risque d'hématome. [55. 68. 69]

Toutefois, la voie sous-cutanée peut être proposée si la prise d'une voie veineuse s'avère difficile. [4,70]

En 2007, Sutor et Kunzer [71] se sont intéressés à l'étude de l'efficacité et du délai d'action de ce traitement sur une série de 4 nourrissons souffrant de maladie hémorragique par carence en Vit K avec un TP inférieur à 4% de la normale.

Leurs résultats affirmaient une diminution considérable des saignements à partir de la 20^{ème} minute après l'initiation du traitement, une restauration du TP à presque 50% dans un délai d'une heure et une augmentation du taux des facteurs de coagulation Vit K dépendants pour atteindre la valeur normale minimale vers la 2^{ème} heure. [72]

Les mêmes résultats ont été démontrés par Clark et Shearer au cours de la même année. [73]

III.7.1.2 : Autres traitements :

III.7.1.2.1. Transfusion :

Pour un épisode de saignement sévère, le pédiatre peut avoir recours à la transfusion de produits sanguins à savoir du plasma frais congelé ou bien des concentrés de complexes prothrombiniques.[75]

-Plasma frais congelé (PFC) : Le PFC est un produit sanguin labile contenant tous les facteurs de coagulation dans leur concentration normale permettant ainsi de corriger le TP. [76]

L'indication de ce traitement se pose surtout dans le cas des hémorragies sévères à raison de 10 à 15ml/kg. [75,77]

-Concentré de complexes prothrombiniques (CCP) [78] : Pour les cas présentant des saignements potentiellement graves, un CCP contenant les facteurs Vit K dépendants constitue une meilleure option puisqu'il offre une amélioration plus rapide, la dose suggérée étant de 50 unités/kg. [75]

II.7.1.2.2 : Facteur VII activé recombinant (rVIIa) :

Deux études ont souligné son utilité au cours de la prise en charge de l'hémorragie intra crânienne chez deux nouveau-nés. [59,72]

Ce médicament est utilisé chez les patients présentant un risque de saignement majeur (par exemple en raison d'une chirurgie à haut risque planifiée) ou qui présentent un saignement non contrôlé (par exemple lié à un traumatisme).

Il y a eu dans la littérature de nombreux articles décrivant l'usage hors homologation du rVIIa et suggérant souvent un bénéfice. Cependant, la plupart des publications sont basées sur un faible nombre de patients et son efficacité en tant que traitement hémostatique reste à prouver.

III.7.2. Traitement préventif :

Devant le taux non négligeable de la mortalité surtout pour les formes tardives ainsi que les séquelles retrouvées chez les survivants, et après l'identification du lien étroit entre la Vit K et les hémorragies chez le nouveau-né, l'intérêt d'une prophylaxie n'est plus à contester. [79] Néanmoins, la voie d'administration reste un sujet à controverses.

L'AAP (American Academy of Pediatrics) a recommandé depuis 1961 deux types de prophylaxie, une administration de Vit K en dose unique par voie IM ou une prophylaxie répartie en 3 doses pour la prise orale, la molécule utilisée étant la Ménadione. [59]

L'**Algérie** suit ces recommandations. Les deux voies d'administration sont utilisées.

De nombreuses études avaient comme but d'étudier l'innocuité de ce traitement.

En 1990, une étude **Anglaise** a souligné une association suspecte entre l'injection IM de vit K chez le nouveau-né et le cancer, plus particulièrement la leucémie [80]. Deux ans plus tard, le même auteur a mené une autre étude, démontrant l'absence de ce risque quant à la prise orale de la vit K. [81] La prise orale fut ainsi recommandée à l'époque. [64]

Dans ce sens, des pédiatres de différents pays dotés d'un programme de surveillance de la MHNN ont réalisé une évaluation conjointe de l'efficacité des schémas prophylactiques oraux adoptés par leurs pays dans la réduction de l'incidence de la forme tardive de la MHNN.

En Allemagne, les praticiens adoptaient une dose de 1 mg répétée 3 fois de façon hebdomadaire, cette dose leur a permis de diminuer l'incidence de la MHNN mais cette diminution est restée insuffisante par rapport à la voie IM. Ce qui a motivé le passage à un autre protocole basé sur une triple dose hebdomadaire de 2mg, qui a amélioré les résultats

avec une réduction significative mais la protection complète n'a toujours pas été atteinte. [82,83]

En Suisse, ils ont adopté une double dose de 2 mg qui n'a pas réussi à prévenir tous les cas de MHNN. [82,84]

Au Royaume uni, les auteurs ont affirmé une diminution significative de l'incidence expliquée par la mise en place d'une prophylaxie mais aussi par l'augmentation de la proportion donnée par voie IM. [85]

Aux pays bas, les pédiatres indiquaient une dose de 1 mg à la naissance suivie d'une dose quotidienne de 25 µg pendant 3 mois [84]. Une étude faite dans une période allant de 1992 à 1995 n'a rapporté aucun cas. Cependant, des études réalisées ultérieurement en 2005 ont objectivé 6 cas de MHNN tardive dont 1 décès, les cinq survivants ont été diagnostiqués comme porteurs d'une atresie biliaire. [3]

Au Danemark, la dose proposée au début était une prise unique de 1 mg, ce qui a donné comme résultat une incidence similaire à celle retrouvée dans le reste de l'Europe sans prophylaxie. [82,83]

Les auteurs sont donc passés à une dose de 2 mg à la naissance puis à une prise hebdomadaire de 1mg jusqu'au 3^{ème} mois. Ce dernier schéma a été le seul dans la littérature donnant des résultats similaires à ceux atteints avec une injection intramusculaire. [83,86]

Les auteurs qui préconisent la voie orale tendent à déterminer ses avantages, notamment son coût faible, son caractère non invasif [58] et non carcinogène contrairement à l'injection intramusculaire [81]. Par ailleurs, les auteurs qui encouragent la voie IM soulignent les problèmes d'observance thérapeutique rencontrés avec la voie orale du fait des doses répétées [58] sans oublier son efficacité moindre avec ou sans pathologies associées. Quant au risque carcinogène, des études ultérieures n'ont trouvé aucune corrélation avec la voie IM d'autant plus que la molécule remise en question a été remplacée par la Konakion contenant des émulsifiants naturels. [59, 73, 87,88]

La prévention de la MHNN se fait efficacement par voie IM quelles que soient les circonstances ce qui la rend privilégiée en attendant des études prospectives concluantes

proposant un protocole de prophylaxie par voie orale assurant une protection similaire à celle de la voie intramusculaire. [76]

III.7.3. Autres moyens préventifs :

- Dans le cas de prophylaxie par voie orale il faut insister auprès des parents sur l'importance de l'observance du traitement à domicile, il convient même de les avertir du risque de formes tardives.

- Chez les femmes enceintes prenant une médication susceptible de provoquer une carence en Vit K chez le nouveau-né, une supplémentation en Vit K avec une dose de 10mg/jr durant le dernier mois de grossesse s'avère nécessaire. [89, 90]

- Prescrire chez les femmes enceintes des anticonvulsivants à risque moindre de provoquer un déficit en Vit K. [70]

- Du moment que la teneur en vitamine K du lait de la mère est influencée par l'alimentation maternelle. Des études ont montré qu'un apport maternel médicamenteux permettait d'obtenir des paramètres biologiques chez le nourrisson allaité comparables à ceux d'un bébé nourri avec une préparation industrielle enrichie (en donnant à la mère 5 mg de vitamine K per os sous forme de phylloquinone par jour pendant 12 semaines).[91]

Les besoins de base quotidiens d'un adulte en vitamine K sont peu connus, encore moins ceux de la femme allaitante. On connaît les aliments les plus riches en vitamine K :

- Plus de 100 mg de vit K/100 g d'aliment dans le chou vert, le brocoli, les feuilles de navets et les choux de Bruxelles ;
- Entre 100 et 50 mg de vit K/100g d'aliments dans les viandes et les produits laitiers ;
- Moins de 10 mg/100 g dans les céréales et les fruits.

La MHNN, par sa grande prévalence dans les pays en voie de développement et son impact sur la santé des NN, suscite non seulement une conduite préventive et thérapeutique adéquate, mais aussi plus d'intérêt et de rigueur quant à la recherche des étiologies possibles.

Dans ce contexte, les auteurs ont parlé de quelques étiologies qu'on a trouvé intéressants de citer :

1. Déroulement de la grossesse et accouchement :

Il s'agit d'un élément important dans la démarche diagnostique, qui consiste à évaluer la qualité de suivi de la grossesse de façon à préciser l'existence ou non de prise médicamenteuse suspecte [92, 93,94] (antiépileptique, antituberculeux...), de même que le déroulement des grossesses, à savoir le nombre d'enfants vivants et de décès néonataux.

Il est important aussi de chercher des maladies maternelles telle une HTA gravidique [95,96]

L'accouchement est lui aussi un événement qui peut influencer le statut hémostatique du nouveau-né, il est donc recommandé de préciser son déroulement et de ressortir quelques données importantes (Anamnèse infectieuse, souffrance néonatale...).

Dans l'étude d'El Jazouli, près de 60% des mères ont bénéficié d'un suivi de grossesse, avec un cas de tuberculose maternelle (sous traitement à base de rifampicine et isoniazide) et un cas d'HTA gravidique.

Ces résultats se rapprochent de ceux exposés dans d'autres publications. En effet, les études de S. Jabnoun et de Faye ont retenu l'HTA gravidique comme l'une des pathologies maternelles les plus fréquemment associées aux troubles hémorragiques du nouveau-né. [51]

2. Prématuration :

La prématurité constitue un élément favorisant et/ou aggravant du MHNN du fait de l'immaturation des fonctions de l'hémostase ainsi que l'éventuelle instabilité hémodynamique [97,98]

El Jazouli a trouvé un taux de prématurité de 10 %. Il s'agit d'un taux relativement bas par rapport à d'autres études de S.jabnoun (53%), N.Salem (35%) et Faye (27%). [51]

3. Poids à la naissance :

L'hypotrophie grave, définie par la mesure du poids de naissance, expose au risque d'anoxie anténatale, per-partum et postnatale avec ses conséquences cérébrales (hémorragies cérébrales et risques de handicap), métaboliques (hypoglycémie) et hématologiques (thrombopénie, trouble de la coagulation).[99]

El Jazouli a retenu parmi les nouveau-nés ayant présenté un SHNN un pourcentage de 10% de nouveau-né hypotrophes.

4. Type d'allaitement :

L'avantage de l'allaitement maternel exclusif n'est plus contesté, il permet un développement optimal du nourrisson jusqu'à l'âge de 6mois et le protège des infections gastro-intestinales et, dans une moindre mesure, des infections ORL et respiratoires. Cet effet protecteur dépend de sa durée et de son exclusivité. [100]

Néanmoins il faut noter que dans ce cas il présente la seule source de vitamine K pour le nourrisson avant diversification [101] tout en sachant que la teneur du lait de la mère en vit K est influencée par les apports alimentaires [91], qui sont souvent insuffisants, d'où la nécessité de supplémentation en vit K.

De ce fait, l'allaitement maternel exclusif demeure pour certains un facteur prédisposant à la MHNN surtout en absence de supplémentation en vit k. [102]

Dans l'étude Marocaine d'El Jazouli, tous les bébés étaient nourris exclusivement au sein, la MHNN a été observée dans une majorité des cas.

Conclusion

Notre étude a révélé le bon déroulement du diagnostic biologique au niveau de l'unité d'hémiobiologie du CHU de Ben Boulaid, comme les résultats l'ont démontré.

A travers cette étude, nous sommes parvenus à conclure que, quelle que soit la fréquence de la MHNN au niveau du CHU de Blida, elle n'est présente que dans sa forme tardive qui est la forme la plus grave, avec des atteintes neurologiques et intracrâniennes pouvant entraîner des séquelles invalidantes si elles ne sont pas fatales.

Il est clair que la dose administrée en IM à la naissance a réussi à protéger les nouveau-nés pendant les deux premières semaines de vie, mais s'avère inefficace au-delà, ce qui devrait susciter le personnel soignant à bien respecter le schéma recommandé avec ses 3 doses successives et à insister auprès des parents sur la nécessité du respect de l'observance.

Ceci devrait susciter aussi le personnel de la santé publique à mener des campagnes de sensibilisation quant au renforcement du lait maternel par des préparations pour nourrissons qui sont supplémentées en vit K.

Au terme de cette étude, et tenant compte de la gravité de la maladie hémorragique du nouveau-né, nous soulignons d'une part l'intérêt d'un traitement prophylactique par la vitamine K chez la mère en fin de grossesse associé à un équilibre nutritionnel pour prévenir la forme précoce, et d'autre part l'intérêt de renforcer encore la prise systématique de vitamine K par le nouveau-né après la naissance pour prévenir les formes classiques et tardives.

En perspective, Il serait intéressant de mener des études contrôlées concernant les besoins alimentaires des femmes allaitantes pour couvrir les besoins en vitamine K de leurs nourrissons allaités exclusivement au sein.

Quoique la voie IM s'est avérée plus efficace que la voie orale dans la prévention de la MHNN, il serait intéressant de mener des études proposant un protocole de prophylaxie par voie orale uniquement, non invasive et moins traumatisante pour un nouveau-né, qui pourrait assurer une protection similaire ou meilleure à celle de la voie intramusculaire.

Les biais de cette étude :

Vu le caractère rétrospectif de l'étude, on n'a pas pu analyser certaines variables par manque de données sur les fiches de renseignement du laboratoire.

De plus, avec la pandémie du COVID-19 et des conditions du confinement, l'accès au service de pédiatrie a été interdit et le recueil d'informations sur l'évolution thérapeutique après administration de vit K à nos patients a été impossible.

Toutes ces informations auraient été utiles dans la discussion des différents aspects de cette maladie hémorragique du nouveau-né.

Quelques définitions :

Aménorrhée : Absence des règles.

Asphyxie : Difficulté ou impossibilité de respirer.

Atrésie des voies biliaires : Est une interruption des canaux biliaires situés soit à l'extérieur du foie, soit à l'intérieur. L'écoulement de la bile jusqu'au duodénum est alors compromis.

Cirrhose éthylique : Se caractérise par des lésions disséminées dans le foie. Les cellules sont détruites et remplacées par du tissu fibreux. La prolifération compensatrice des cellules restantes est anarchique et forme des nodules et des bosselures typiques de la maladie. Elle est causée par l'absorption excessive et prolongée d'alcool.

Galactosémie : Présence de galactose dans le sang.

Hématémèse : Vomissement de sang d'origine digestive. Elle traduit une hémorragie digestive haute (sang plus ou moins digéré provenant de l'œsophage, de l'estomac, ou du duodénum).

Maladie cœliaque : Est une maladie chronique et auto-immune de l'intestin après l'ingestion de gluten. Cette masse protéique se trouve dans les grains de plusieurs céréales.

Mucoviscidose : (Fibrose kystique, maladie fibrokystiques du poumon et du pancréas) Maladie héréditaire caractérisée par une viscosité anormale du mucus que secrètent les glandes pancréatiques et bronchiques.

Rectorragie : Emission de sang rouge par l'anus, elle témoigne d'une lésion qui se situe en général dans la partie basse du tube digestif (colon, rectum, anus) mais qui peut être située dans sa partie haute si l'hémorragie est très abondante.

Sepsis : Syndrome clinique associant un syndrome inflammatoire systémique (S.R.I.S) à une infection confirmée au moins cliniquement.

Splénomégalie : Augmentation du volume de la rate.

Stéatorrhée : Présence d'une quantité anormale de graisses dans les selles. [103]

Bibliographie

REFERENCES :

- [1]. **Salem N, Monstir .k bacha .k et al.** Syndrome hémorragique du nouveau-né. Archpediatr 2001; 8:374-80.
- [2]. **Townsend CW.** The haemorrhagic disease of the new born. archpediatr 1894; 11:559-65
- [3]. **Ijland MM, Pereira RR, CornelissenEAM.** Indices of late vitamine k deficiency bleeding in newborns in the Netherland in 2005: évaluation of the current guideline. Eur J pediater2008 ;167 :165-9) et (Shearer M. vitamin k deficiency bleeding in early infancy .Blood Rev 2009 ;23 :49-59
- [4]. **Sutor AH, Von Kries R, Cornelissen EAM, McNinch AW, Andrew M** (1999) Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. ISTH Pediatric/Perinatal Subcommittee. International Society on Thrombosis and Haemostasis. TrombHaemost 81(3):456–461.
- [5]. **Marwaha RK, Kumar A, Garewal G, Marwaha N, Walia BNS.**
Vitamin K deficiency related bleeding manifestations in older neonates and infants. IndianPediatr 1987, 24: 307-311.
- [6]. **Chhetri A, Chandra J et al.** Late vitamin K deficiency bleeding. Conference abstracts, 40th National Conference of Indianacademy of pediatrics, Mumbai 2003. HO/12 pp 91-92.
- [7]. **M.Seck. A.sylla.** Aspect diagnostique et évolutif de SHNN
- [8]. **Kenet.GKumpel A. Nowak-gottl U.** Bleeding issues in neonates, infants and Young children. thromb Res 2009 ; 123 :35-7).
- [9]. **Mostefa Khiati.** Guide de pédiatrie, Tome 1, OPU.
- [10]. **Elain N. Marieb et Katja Hoehn.** Anatomie et physiologie humaines, 11ème édition

- [11]. **Sébastien Duboeuf, François Pillon.** L'hémostase, Quelques notions de physiologie, Actualités pharmaceutiques n° 501 Décembre 2010
- [12]. **J. Bernard et al.** Hématologie.
- [13]. **EMC,** pédiatrie, 4-080-B-10
- [14]. **J.-P. Levy et al.** Hématologie et transfusion, 2ème édition
- [15]. **A. Bensenouci et M. Mazouni.** Eléments de pédiatrie, volume 1, OPU
- [16]. **J. Bernard et al.** Hématologie, 8ème édition.
- [17]. **Andrew M, Paes B, Milner R et al.** Development of the human coagulation system in the full-term infant. Blood 1987;70(1):165-72.
- [18]. **Forestier F, Daffos F, Galactéros F et al.** Hematological values of 163 normal fetuses between 18 and 30 weeks of gestation. PediatrRes 1986;20(4):342-6.
- [19]. **Dominique Lasne, Marie-Françoise Hurtaud.** Particularités de l'hémostase du nouveau-né, Revue Francophone des laboratoires n°508, Janvier 2019.
- [20]. **Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner MC et al.** Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system. J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc 2009 ;29(2):130-6.
- [21]. **Appel IM, Grimminck B, Geerts J et al.** Age dependency of coagulation parameters during childhood and puberty. J ThrombHaemost 2012;10(11):2254-63.
- [22]. **Toulon P, Berruyer M, Brionne-François M et al.** Age dependency for coagulation parameters in paediatric populations: Results of a multicentre study aimed at defining the age-specific reference ranges. ThrombHaemost 2016;116(1):9-16.
- [23]. **Forestier F, Daffos F, Rainaut M, et al.** Vitamin K dependent proteins in fetal hemostasis at mid trimester of pregnancy. ThrombHaemost 1985;53:401-3.

- [24]. **Reverdiau-Moalic P, Delahousse B, Body G et al.** Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus. *Blood* 1996;88:900-6.
- [25]. **Andrew M, Vegh P et al.** Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood*, 1992, 80: 1998-2005
- [26]. **Andrew M.** Developmental hemostasis: relevance to thromboembolic complications in pediatric patients. *ThrombHaemost* 1995;74(1):415– 25.
- [27]. **Spronk et al. (2000).** "Novel mutation in the gamma-glutamyl carboxylase gene resulting in congenital combined deficiency of all vitamin K-dependent blood coagulation factors" *Blood* 96, 3650 - 3652
- [28]. **Berkner, K. L. (2000).** "The Vitamin K dependent Carboxylase" *Journal of Nutrition* 130, 1877 – 1880
- [29]. Médicaments modifiant la synthèse des facteurs de la coagulation
- [30]. **Bell, R. G. (1978).** "Metabolism of vitamin K and prothrombin synthesis: anticoagulants and the vitamin K-epoxide cycle" *Fed. Proc.* 37, 2599 – 604
- [31]. **F. Moussa, M. Pressac.** Vitamine K. In : Cahier de formation en biologie médicale. *Bioforma* 2007, n°38:64-73.
- [32]. **Emmanuel Bachy, Roch Houot.** L'ECN en fiches, Hématologie
- [33]. **Shearer M J.** Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. *Blood Rev* 2009;23:49–59
- [34]. **Lippi G, Franchini M.** Vitamin K in neonates: facts and myths. *BloodTransfus*2011;9:4–9.

[35]. **Blondel B, Kaminski M.** Les accouchements multiples en France. J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod., 1988, 17: 1106-1107.

[36]. **Papiernik E.** Prévention de la prématurité dans les grossesses gémellaires, problèmes et techniques. In Papiernik E.Pons J.C: Les Grossesses Multiples. Doin, Paris 1991.

[37]. **Fraser D, Picard R, Picard E.** Factors associated with neonatal problems in twin gestations. Acta Genet. Med. Gemellol.1991, 40: 197-200.) et (Ho S.K., Wu P.Y. Perinatal factors and neonatal morbidity in twin pregnancy. Am.J. Obstet. Gynecol., 1975, 122: 979-987.

[38]. **Rydhstrom H.** Discordant birth weight and late fetal death in like-sexed and unlike-sexed twin pairs: a population based study. Br. J. Obstet. Gynaecol.1994; 101: 765-9. Et Leroy B., Lefort F. A propos du poids et de la taille des nouveau-nés à la naissance.41R. Fr. Gynecol 1971: 66: 6-7.

[39]. **Santema J.G, Koppelaar I, Wallenburg H.C.** Hypertensive disorders in twin pregnancy.Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod.Biol. 1995; 58: 9-13.

[40]. **Jabnoun S, Kacem S, Chabchoub A et al.** Les troubles hémorragiques du nouveau-né à propos de 529 cas. *RevMaghrPediatr*2000 ;10 : 27-35

[41]. **Habzi A, Benomar S et al.** Les hémorragies intracrâniennes du nouveau-né à terme à propos de 23 cas *Med Maghr*2001; 88 : 33-37

[42]. **Monagle P, Ignjatovic V, Savoia H.** Hemostasis in neonates and children: pitfalls and dilemma as Blood Rev2010; 24 : 63-68

[43]. **Polack B, Schved JF, Boneu B.** Pre analytical recommendations of the “Groupe d’étude sur l’Hémostase et la Thrombose” (GEHT) for venous blood testing in hemostasis laboratories. *Haemostasis* 2001;31:61-8

[44]. **Gruel Y.** Particularités de l’hémostase chez le nouveau-né et implications en pathologie *Arch Pediatr*2010]

[45]. Biotechnologies-biologie humaine de l’académie de Versailles.

- [46]. **BEZEAUDA GUILLINM**, prothrombin Madrid.
- [47]. **ALEXANDER, P** les autres déficits héréditaires d'un facteur isolé de la coagulation.
- [48]. **MARIANI. G LIBERTI. G** facteur VII activity and antigen.
- [49]. **CAEN. J.LARRIEU.M.** l'hémostase méthode d'exploration et diagnostic pratique
- [50]. **B.-F. Faye a, A. Sylla b, M. Seck a, et al.** Aspects diagnostique et évolutif des syndromes hémorragiques du nouveau-né à Dakar. Arch Pédiatrie 2013
- .
- [51]. **EL JAZOULI Ismaël**, Les syndromes hémorragiques du nouveau-né, thèse n°191, université Mohammed V –Souissi-faculté de médecine et de pharmacie -Rabat- 2013.
- [52]. **Shearer M.J.** Vitamin K deficiency bleeding in early infancy Blood Rev 2009.23:49–59
- [53]. **Von Kries R, Hachmeister A, Goebel U.** Oral mixed micellar vitamin K for prevention of late vitamin K deficiency bleeding. Arch Dis Foetal Neonatal Ed 2003.
- [54]. **Schubiger G, Berger TM, Weber R, et al.** Prevention of vitamin K deficiency bleeding with oral mixed micellar phyloquinone: results of a 6-year surveillance in Switzerland. Eur J Pediatr2003.162:885–8
- [55]. **Clarke P, Shearer M.** Vitamin K deficiency bleeding: the read nesis all. Arch Dis Child 2007.92:741–3
- [56]. **Brousseau M., Klein M.** Controversis surrounding the administration of vitamin K to newborn. Can Med Assoc J 1996
- [57]. **Dreyfus M., Guillaumont M, Blot I, Bridey F.** Early vitamin K deficiency in African neonates Abstract ThrombHaemostas1991
- [58]. **Caroline W. Burke et al.** Vitamin K Deficiency Bleeding: Overview and Considerations. J Pediatr Health Care. 2013

- [59]. **Hubbard, D., & Tobias, J. D.** (2006). Intracerebral hemorrhage due to hemorrhagic disease of the newborn and failure to administer vitamin at birth. *Southern Medical Journal*
- [60]. **Uitentuis J.** Administration of vitamin K to neonates and infants. *Ned Tijdschr Geneeskd.*1990
- [61]. **Société française de pédiatrie, Comité de nutrition.** La vitamine K en pédiatrie *Arch Fr Pédiatr* 1991
- [62]. **Von Kries R, Hanawa Y.** Neonatal vitamin K prophylaxis. *Thrombosis and Haemostasis* 1993
- [63]. **Van Hasselt, P. M., De Koning, T. J., Kvist, N., De Vries, E., Lundin, C. R., Berger, R. Verkade, H. J.** (2008). Prevention of vitamin K deficiency bleeding in breastfed infants: Lessons from the Dutch and Danish biliary atresia registries. *Pediatrics*
- [64]. **Von Kries R, Hachmeister A, Gobel U.** Can three oral 2 mg. Doses effectively prevent late vitamin K deficiency bleeding? *Euro J Pediatr* 1999
- [65]. **Shearer MJ.** Vitamin K metabolism and nutrition. *Blood Reviews* 1992;
- [66]. **Martín-López J.E., Carlos-Gil A.M., Rodríguez-López R et al.** Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding of the newborn *Farm Hosp* 2011
- [67]. **Trotter L.** Disseminated intravascular coagulation in the neonatal period *Newborn Infant Nurs Rev* 2004
- [68]. **Ardell S, Offringa M, and Soll, R.** Prophylactic vitamin K for the prevention of vitamin K deficiency bleeding in preterm neonates. *Cochrane Database of Systemic Reviews*, 2010. Issue1, Article No. CD008342.
- [69]. **Paediatric Formulary Committee. BNF for children London:** BMJ Publishing Group, RPS Publishing and RCPCH Publications; 2007.]
- [70]. **Williams MD, Chalmers EA, Gibson BE.** Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Hematology. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol* 2002;119:295–309]

- [71]. **Sutor AH, KünzerW.** Time interval between vitamin K administration and effective hemostasis. In: Suzuki S, Hathaway WE, Bonnar J, Sutor AH, editors. Peri natal thrombosis and hemostasis. Tokyo: Springer-Verlag; 1991. p. 257–62
- [72]. **Flood VH, Galderisi FC, Lowas SR, Kendrick A, Boshkov LK.** Hemorrhagic disease of the newborn despite vitamin K prophylaxis at birth. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50:1075–7.
- [73]. **Clarke, P., & Shearer, M. J.** Letters to the editor: Vitamin K deficiency bleeding after missed prophylaxis: Rapid synergistic effect of vitamin K therapy on hemostasis. *Southern Medical Journal*, 2007 ; 100(6),
- [74]. **DSM (2007).** Vitamin K1 Stability Data
- [75]. **Gopakumar H, Sivii R, & Rajiv P.** K Vitamin K deficiency bleeding presenting as impending brain herniation. *Journal of Pediatric Neuroscience*, (2010) ; 5(1), 55-58.
- [76]. **American Academy of Pediatrics (2003).** Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics*, 112(1), 191-192
- [77]. **Sarnaik A, Kamat D, & Kannikeswaran N.** Diagnosis and management of bleeding disorder in a child. *Clinical Pediatrics*, (2010). 49(5), 422-431
- [78]. **O’Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P et al.** British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryo supernatant. *Br J Haematol* 2004;126:11–28111 :
- [79]. **Victoria CG, van HaeckeP.** Vitamin K prophylaxis in less developed countries: policy issues and relevance to breastfeeding promotion. *Am J Public Health*1998; 88:203–9.
- [80]. **Golding J, Paterson M, & Kinlen L. J.**
Factors associated with childhood cancer in a national cohort study. *British Journal of Cancer*, (1990). 62, 304-308
- [81]. **Golding J, Greenwood R, Birmingham K, & Mott M.** Childhood cancer, intramuscular vitamin K, and pethidine given during la bour. *British Medical Journal*, (1992). 305, 341-346
- [82]. **Von Kries R.** Oral versus intramuscular phytomenadione: safety and efficacy compared. *Drug Safety*1999;21:1–6.

[83]. **Hansen KN, Ebbesen F.** Neonatal vitamin K prophylaxis in Denmark ; three years experience with oral administration during the first three months of life compared with one oral administration at birth. *Acta Paediatr*1996; 85:1137–9

[84]. **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* 1997;156:126–30.

[85]. **Mc Ninch A, Busfield A, Tripp J.** Vitamin K deficiency bleeding in Great Britain and Ireland: British Paediatric Surveillance Unit Surveys, 1993–1994 and 2001– 2002. *Arch Dis Child* 2007; 92:759–66

[86]. **Hansen KN, Minousis M, Ebbesen F.**

Weekly oral vitamin K prophylaxis in Denmark. *Acta Paediatr* 2003;92:802–5

[87]. **Draper, G. J., & Stiller, C. A.** Letters: Intramuscular vitamin K and childhood cancer. *British Medical Journal*, (1992) 305, 709

[88]. **Ross, J. A., & Davies, S. M.** Vitamin K prophylaxis and childhood cancer. *Medical and Pediatric Oncology*, (2000). 34, 434-437.

[89]. **Practice parameter:** management issues for women with epilepsy (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsia*. 1998; 39:1226–31

[90]. **Von Kries R, Shearer MJ, Gobel U.** Vitamin K in infancy. *European j pediatr*1988, 147:106-112

[91]. **Greer FR, Marshall SP, Foley AL, et al.** Improving the vitamin K status of breastfeeding infants with maternal vitamin K supplements. *Pediatrics*1997;99:88–92

[92]. **Mountain KR, Hirsh J, Gallus AS.** Neonatal coagulation defect due to anticonvulsant drug treatment in pregnancy. *Lancet*. 1970.1(7641):265–8.

[93]. **Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology Practice parameter:** management issues for women with epilepsy (summary statement).. *Epilepsia*.1998.39(11):1226–31

[94]. **Kaaja E, Kaaja R, Matila R, Hiilesmaa V.** Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology*. 2002.58(4):549–53

[95]. **Maury B, Lachassinne E, Eclache V, Aurousseau M et coll.** Diagnostic d'une thrombopénie néonatale. Médecine thérapeutique / Pédiatrie 2002, 5(1): 59-64

[96]. **Burrows RF and al.** Neonatal thrombocytopenia in the hypertensive disorders of pregnancy. Obstet Gynecol 1990.76: 234-8

[97]. **Beaufils F, Lacroix J.** Coagulopathies de consommation. Dans Lacroix J eds urgences et soins intensifs pédiatriques. Paris 1995.p 533-43.

[98]. **Hunaud-Roux M.F, Schlegel N.** Hémostase du nouveau-né et de l'enfant. In: J Sampol, D Arnoux, B Boutier (Ed.) Paris Elsevier: 1995; 555-584]

[99]. **Gabilan J.C.** Mortalité et morbidité périnatale. In Papiernik-Berkhauer. E.Pons J.C., Les Grossesses Multiples, Doin, Paris, 1991.

[100]. **Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES).** Allaitement maternel - Mise en œuvre et poursuite dans les 6 premiers mois de vie de l'enfant. Recommandations pour la pratique clinique. Mai 2002.

[101]. **Zix-Kieffer I.** Vitamine K orale chez les bébés allaités exclusivement : quelle dose, combien de temps ? Arch Pediatr 2008;15:1503–6

[102]. **Balaka B, Azoumah K., BakondeB et al.** La maladie hémorragique du nouveau-né, une menace pour le nouveau-né africain Arch Pediatr2003 ; 10 : 830-835

[103]. **Larousse médical** sous la direction du Pr Jean-Pierre Wainsten, 2009