

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	
I- GENERALITE.....	2
A- Rappel physiologique de l'hémostase du nouveau-né.....	2
B- Physiopathologie de la maladie hémorragique du nouveau-né.....	10
II- SYMPTOMATOLOGIES.....	14
A- Manifestation clinique.....	14
B- Examen paraclinique.....	16
III- TRAITEMENT.....	16
A- Curatif.....	16
B- Préventif.....	17
DEUXIEME PARTIE : ETUDE PROPREMENT DITE	
I- PATIENTS ET METHODES.....	19
A- Cadre d'étude.....	19
B- Méthodes.....	19
II- RESULTATS.....	20
A- Aspects épidémiologiques.....	20
B- Aspects cliniques.....	27
C- Aspects paracliniques.....	31
D- Aspects thérapeutiques.....	32
E- Evolution.....	33
TROISIEME PARTIE : COMMENTAIRES ET SUGGESTIONS	
I- COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS.....	35
II- SUGGESTIONS.....	48
CONCLUSION.....	50

LISTE DES TABLEAUX

1- valeurs de référence des testes globaux de la coagulation.....	4
2- valeurs de référence des facteurs vitamine k – dépendants.....	5
3- valeurs de référence facteur v.....	5
4- valeurs de référence facteur VIII et Willebrand.....	6
5- valeurs de référence facteur contact.....	7
6- valeurs de référence du fibrinogène et du facteur XIII.....	8
7- valeurs de référence des inhibiteurs de la coagulation.....	9
8- valeurs de référence du système fibrinolytique.....	10
9- nombre de cas de MHNN diagnostiquée.....	22
10- répartition selon le sexe.....	23
11- répartition selon l'âge à l'entrée.....	24
12- répartition selon l'âge gestationnel.....	25
13- lieu d'accouchement.....	26
14- les incidents au cours de la grossesse.....	27
15- les divers médicaments pris par la mère au cours de la grossesse.....	27
16- la qualité de l'accoucheur.....	28
17- répartition des patients en fonction de la vitamine K1 en prévention à la naissance.....	29
18- répartition selon le mode d'alimentation du nouveau-né.....	30
19- répartition de cas selon les maladies associées de la MHNN.....	31
20- répartition en fonction de localisation.....	31
21- répartition des patients en fonction des examens biologiques.....	32
22- répartition des patients en fonction de l'E.T.F.....	32
23- répartition des patients en fonction du traitement.....	33
24- évolution de la maladie et résultats thérapeutiques.....	34
25- mortalité selon la formule de MHNN.....	35

LISTE DES GRAPHES

1- Fréquence de la maladie hémorragique du nouveau-né.....	22
2- Répartition de la maladie selon le sexe.....	23
3- Répartition selon l'âge.....	24
4- Répartition selon l'âge gestationnel.....	25
5- Répartition selon le lieu d'accouchement.....	26
6- Répartition selon la qualité de l'accoucheur.....	28
7- Répartition de vitamine K1 en prévention à la naissance.....	29
8- Répartition selon le mode d'alimentation du nouveau-né.....	30
9- Evolution de la maladie hémorragique du nouveau-né.....	34
10- Répartition de la mortalité selon la forme de la MHNN.....	35

LISTE DES ABREVIATIONS

CHUA	: Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo
HJRB	: Hôpital Joseph Rasetta Befelatanana
MHNN	: Maladie Hémorragique du Nouveau-Né
TS	: Temps de Saignement
TOP	: Temps d'Occlusion Plaquettaire
TQ	: Temps de Quick
TCA	: Temps de Céphaline Activateur
VWF	: Valeur de Willebrand Facteur
PK	: Prékalicreine
KHPM	: Kinogène de haut poids moléculaire
AT	: Antithrombine
t-PA	: Activateur tissulaire plasminogène
PAI-1	: Inhibiteur de l'activateur du plasminogène – type 1
Glu	: Glutamine
KH2	: Vitamine K Hydroquinone
K	: Vitamine K
IM	: Intra-musculaire
AVK	: Antivitamine K
PIVKA	: Protein indirect by vitamin K absence
TP	: Taux de Prothrombine
SCP	: Société Canadienne de Pédiatrie

L'INTRODUCTION

La maladie hémorragique du nouveau-né (MHNN) est bien connue depuis sa première description par Townsend en 1894 [1]. Rattachée à une carence en vitamine K, elle se manifeste par un syndrome hémorragique souvent digestif, cutanéomuqueux, et parfois intracrânien. Elle est gravissime, en raison des accidents hémorragiques sous capsulaire du foie [2], et les hémorragies intracrâniennes qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital et neurologique du nouveau-né. Mais l'administration de vitamine K1 à la naissance permet sa prévention [3].

A Madagascar, comme dans les autres pays du monde, la maladie hémorragique du nouveau-né par carence en vitamine K reste un problème méconnu. En effet, la maladie hémorragique du nouveau-né est rarement étudiée chez le nouveau-né en tant que telle [1-4] et l'absence de travaux sur ce thème dans le service de pédiatrie de HJRB et en région tananarivienne nous a incité à entreprendre cette étude. C'est pourquoi nous nous sommes proposés, dans le cadre de ce travail :

- d'analyser les aspects épidémiologiques ;
- d'étudier les différentes formes cliniques de la maladie hémorragique du nouveau-né ;
- d'analyser les aspects thérapeutiques et évolutifs de cette affection ;
- enfin de rechercher une attitude susceptible d'en réduire la fréquence et la létalité de cette affection.

Ainsi, notre travail comprend les trois différentes parties suivantes : la première partie se consacre aux rappels physiologiques de l'hémostase du nouveau-né et la revue de littérature sur la maladie hémorragique du nouveau-né, la deuxième partie comporte la méthodologie et les résultats et enfin la troisième partie concerne nos commentaires et suggestions avant de conclure.

PREMIERE PARTIE :
REVUE DE LA LITTERATURE

26- GENERALITES

A. Rappel physiologique de l'hémostase du nouveau-né

L'hémostase normale est un système dynamique progressivement mis en place chez le fœtus, le nouveau-né, puis au cours de l'enfance, afin d'atteindre à l'état adulte [5]. Chez le nouveau-né et l'enfant, comme chez l'adulte, il existe un équilibre entre les taux des facteurs de la coagulation et leurs inhibiteurs assurant, à l'état physiologique, l'absence d'hémorragie et de thrombose. Cependant, au début de la vie, les conditions de cet équilibre sont particulières du fait de la maturation spécifique des différents facteurs et inhibiteurs [6].

Il est important de connaître les valeurs de référence des protéines de la coagulation afin de pouvoir affirmer si le taux d'un facteur ou d'un inhibiteur présente un caractère pathologique. Les données de la littérature concernant les volumes de référence de nombreux paramètres de l'hémostase sont ici compilées, en incluant les plus récents comme celles des explorations de l'hémostase primaire [6].

1. L'hémostase en période fœtale

Le nombre de plaquettes du fœtus est sensiblement identique à celui de l'adulte au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse.

Les antigènes et les glycoprotéines placentaires sont exprimés en quantité normale sur les plaquettes fœtales dès la 16^{ème} semaine d'aménorrhée [7]. Au cours de la grossesse, les composants du système de la coagulation ne traversent pas le placenta. Ces protéines sont synthétisées par le fœtus et apparaissent dans sa circulation vers la 10^{ème} semaine d'âge gestationnel [8]. La coagulation fœtale repose sur les mêmes activateurs et inhibiteurs que ceux de l'adulte, mais tous les facteurs ont des concentrations trois fois plus faibles que celles de l'adulte.

2. Les valeurs de référence

2.1- Hémostase primaire

2.1.1- Plaquettes

Chez le prématuré, le nombre de plaquette est normal, ou discrètement diminué, par rapport à celui de l'adulte. Chez l'enfant à terme, numération, aspect et volume plaquettaires sont identiques à ceux de l'adulte.

Quant aux fonctions plaquettaires, l'adhésion est normale dès la naissance, alors que l'agrégation est diminuée (en particulier en présence de l'ADP et adrénaline) chez le prématuré et le nouveau-né à terme [9].

2.1.2- Le temps de saignement (TS)

C'est le seul test permettant d'étudier *in vitro* l'interaction des plaquettes avec la paroi vasculaire. Cependant, le test tend à tomber en désuétude car différents travaux ont montré qu'un TS normal n'exclut pas une hémorragie en situation chirurgicale, pas plus qu'un TS allongé ne la prévoit. Si le TS est pratiqué, c'est avec la technique de référence qu'il doit être, c'est à dire la technique d'Ivy : une incision au niveau de l'avant bras, sous contre pression adaptée au poids de l'enfant, est standardisée à l'aide de dispositifs spécifiques pédiatriques (Surgicut*). Chez le nouveau-né à terme sain, le TS est plus court que chez l'adulte (normal jusqu'à 10 minutes) à cause, en particulier, de la richesse en multimères de haut poids moléculaire du facteur Willebrand. Chez l'enfant, le TS est plus long que celui de l'adulte [6].

2.2- Facteurs des coagulations et inhibiteurs

Les valeurs de référence de la plupart des facteurs et inhibiteurs de la coagulation présentées dans cet article sont issues des travaux très complets de M. Andrew [8] repris par R. Favier et al [3] et M.F. Hurtaud-Roux et N. Schlegel [9].

2.2.1- Les tests globaux de coagulation

Chez le nouveau-né, le temps de Quick (TQ) et surtout le temps de céphaline + activateur (TCA) sont allongés, et ceci de façon durable pour ce dernier. L'allongement des tests globaux en période néonatale est en rapport avec les taux bas des facteurs d'origine hépatique, vitamine K-dépendants, et des facteurs contacts. Leur évolution est résumée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Valeurs de référence des tests globaux de la coagulation. D'après M. Andrew [8] repris par R. Favier et al [3] et M.F. Hurtaud et al [9].

	Prématuré 27-31 sem	Prématuré 31-36 sem	Nouveau - né A terme > 37 sem	
TQ (5)	14,6 – 16,9	10,6 – 16,2	10,1 – 15,9	
TCA	80 - 168	27,5 – 79,4	31,3 – 54,5	
	Enfant 1 mois	Enfant 3 mois	Enfant 6 mois	Adulte
TQ (5)	9,2 – 11,8	8,2 – 12,8	10,0 - 15	10,8 – 14,0
TCA (5)	26,9 – 62,5	28,3 – 50,7	21,7 – 53,3	26,6 – 40,4

Chez le nouveau-né, les tests globaux ne sont qu'un reflet imparfait de la réalité de l'hémostase en raison de l'équilibre fragile entre facteurs procoagulants et inhibiteurs de la coagulation. Aussi y a-t-il absence de corrélation entre ces tests et le risque hémorragique réel, et ainsi s'imposent les dosages différentiels des facteurs de coagulation.

2.2.2- Les facteurs vitamine K-dépendants

A la naissance, il existe un déficit physiologique des facteurs vitamine K-dépendants lié à l'immaturité hépatique, éventuellement associée à une carence en vitamine K. L'évolution de ces facteurs est rapportée dans le tableau 2. Pendant l'enfance, les taux des facteurs vitamine K-dépendants ne dépasseront pas les limites inférieures des valeurs normales de l'adulte [6].

Tableau 2 : Valeurs de référence des facteurs vitamine K-dépendants. D'après M. Andrew [8] repris par R. Favier et al [3] et M.F. Hurtaud et al [9].

	Prématuré 27-31 sem	Prématuré 31-36 sem	Nouveau - né à terme	Enfant 1 mois
F _{II} (UL/ml)	0,19 – 0,54	0,20 – 0,77	0,26 – 0,70	0,34 – 1,02
F _{VII} (UL/ml)	0,24 – 0,76	0,21 – 1,13	0,28 – 1,04	0,42 – 1,38
F _{IX} (UL/ml)	0,17 – 0,20	0,19 – 0,65	0,15 – 0,91	0,21 – 0,81
F _X (UL/ml)	0,25 – 0,64	0,11 – 0,71	0,12 -0,68	0,19 – 0,79
	Enfant 3 mois	Enfant 6 mois	Enfant 6 - 10 ans	Adulte
F _{II} (UL/ml)	0,45 – 1,05	0,60 – 1,16	0,67 – 1,07	0,70 – 1,14
F _{VII} (UL/ml)	0,48 – 1,32	0,47 – 1,27	0,52 – 1,20	0,67 – 1,43
F _{IX} (UL/ml)	0,21 – 1,13	0,36 – 1,36	0,63 – 0,89	0,55 – 1,63
F _X (UL/ml)	0,31 – 0,87	0,38 – 1,18	0,55 – 1,01	0,70 – 1,52

2.2.3- Le facteur v

Chez le prématuré, le facteur v est un peu abaissé mais, chez l'enfant né à terme, les taux de facteur v sont très rapidement identiques à ceux de l'adulte (tableau 3). Donc, toute diminution du taux de ce facteur aura une signification pathologique [6].

Tableau 3 : Valeurs de référence du facteur v. D'après M. Andrew [8] repris par R. Favier et al [3] et M.F. Hurtaud-Roux et al [9].

	Prématuré 27-31 sem	Prématuré 31-36 sem	Nouveau - né à terme	Enfant 1 mois
F _v (VL/ml)	0,43 – 0,80	0,41 – 1,44	0,34 – 1,08	0,62 – 1,34
	Enfant 3 mois	Enfant 6 mois	Enfant 6 - 10 ans	Adulte
F _v (VL/ml)	0,45 – 1,05	0,55 – 1,27	0,63 – 1,16	0,62 – 1,50

2.2.4- Les facteurs VIII et Willebrand

Le taux de facteur VIII à la naissance est souvent supérieur aux valeurs normales de l'adulte. Il diminue dès le 2^{ème} jour de vie et se normalise vers le 10^{ème} jours. Le facteur Willebrand a une concentration élevée chez le nouveau-né à terme et cette augmentation

persiste jusqu'à l'âge de 3 mois. Il se caractérise par sa richesse en multimères de haut poids moléculaire [6]. Les valeurs de référence de ces deux facteurs sont figurées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Valeurs de référence des facteurs VIII et Willebrand (VWF). D'après M. Andrew [8] repris par R. Favier et al [3] et M.F. Hurtaud et al [9].

	Prématuré 27-31 sem	Prématuré 31-36 sem	Nouveau - né à terme	Enfant 1 mois
F _v (VL/ml)	0,37– 0,80	0,50 – 2,13	0,50 – 1,78	0,50 – 1,50
VWF (VL/ml)	0,83 – 2,23	0,78 – 2,10	0,50 – 2,87	0,50 – 2,40
	Enfant 3 mois	Enfant 6 mois	Enfant 6 - 10 ans	Adulte
F _v (VL/ml)	0,45 – 1,05	0,55 – 1,27	0,63 – 1,16	0,62 – 1,50
VWF (VL/ml)	0,50 – 2,06	0,50 – 1,95	0,44 – 1,44	0,50 – 1,55

2.2.5- Les facteurs du système contact

Chez le nouveau-né à terme et chez le prématuré, les facteurs contact : facteurs XII, XI, prékallicroïne et kininogène de haut poids moléculaire, ont des concentrations de 30 % à 50 % de celles observées chez l'adulte. Ils atteignent la limite inférieure des valeurs normales adultes vers l'âge de 6 mois, comme indiqué dans le tableau 5. Il n'est donc pas possible d'affirmer un diagnostic de déficit hétérozygote de l'un de ces facteurs avant l'âge de 6 mois. Mais, il est à noter que seul le déficit en facteur XI peut s'accompagner d'un risque hémorragique [6].

Tableau 5 : Valeurs de référence des facteurs contact. D’après M. Andrew [8] repris par R. Favier et al [3] et M.F. Hurtaud et al [9].

	Prématuré 27-31 sem	Prématuré 31-36 sem	Nouveau - né à terme	Enfant 1 mois
F _{XI} (UL/ml)	0,11– 0,33	0,08 – 0,52	0,10 – 0,66	0,25 – 0,81
FXII (UL/ml)	0,5 – 0,35	0,10 – 0,66	0,13 – 0,93	0,17– 0,81
PK (UL/ml)	0 ,15 – 0 ,32	0 ,09 – 0 ,57	0,18 – 0 ,69	0,23 – 0,91
KHPM (UL/ml)				
	Enfant 3 mois	Enfant 6 mois	Enfant 6 - 10 ans	Adulte
F _{XI} (UL/ml)	0,41 – 0,97	0,49– 1,23	0,52 – 1,20	0,62 – 1,62
FXII (UL/ml)	0,25 – 1,09	0,39 – 1,15	0,60 – 1,40	0,52 – 1,64
PK (UL/ml)	0,41 – 1,05	0,56 – 1,16	0,66 – 1,31	0,62 – 1,62
KHPM (UL/ml)	0,30 – 1,34	0,36– 1,28	0,60 – 1,30	0,50 – 1,36

2.2.6- Le fibrinogène et le facteur XIII

La concentration du fibrinogène augmente régulièrement au cours de la vie foetale avec, à la naissance, des taux équivalents aux normes basses de l’adulte sain. Toute fois, la qualité de fibrinogène fonctionnel est constamment inférieure à son taux antigénique, même chez le nouveau-né, pour lequel un allongement de temps de thrombine est toujours retrouvé. L’existence d’un fibrinogène « foetal » est vraisemblable avec un trouble de la polymérisation lié à un excès relatif en acide sialique [10-11].

Le taux de facteur XIII, stable entre la 19^e et la 20^e semaines d’aménorrhée (environ 30 %), augmente au cours des dix dernières semaines de la gestation, avec à la naissance, des valeurs très proches de celles de l’adulte [8].

Les variations de ces facteurs en fonction de l’âge sont résumées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Valeurs de référence du fibrinogène et du facteur XIII. D'après M. Andrew [8] repris par R. Favier et al [3] et M.F. Hurtaud et al [9].

	Prématuré 27-31 sem	Prématuré 31-36 sem	Nouveau - né à terme	Enfant 1 mois
Fibrinogène (g/l)	1,60 – 5,50	1,50 – 3,73	1,67 – 3,73	1,62 – 3,78
F _{XIII} (UL/ml)		0,35 – 1,27	0,27 – 1,31	0,39-1,47
	Enfant 3 mois	Enfant 6 mois	Enfant 6 - 10 ans	Adulte
Fibrinogène (g/l)	1,50 – 3,79	1,50 – 3,87	1,57 – 4,00	1,66– 4,90
F _{XIII} (UL/ml)	0,30 – 1,72	0,46 – 1,62	0,65 – 1,51	0,50 – 1,36

2.2.7- Les inhibiteurs de la coagulation

La protéine C, inhibiteur vitamine K-dépendant, de synthèse hépatique, est diminuée chez le prématuré et chez le nouveau-né à terme. La protéine C reste à un taux significativement diminué jusqu'à 16 ans, comparé aux valeurs normales de l'adulte. Du fait de ces taux abaissés, il est très difficile de porter un diagnostic de déficit hétérozygote en protéine C chez l'enfant.

La protéine S est également diminuée chez le prématuré et le nouveau-né pour les mêmes raisons que la protéine C. cependant, le taux de protéine S atteint des valeurs comparables à celles de l'adulte vers l'âge de 3 mois. Chez le nouveau-né, seule la protéine S libre, active, est présente dans le plasma, en raison de l'absence de C4b – BP qui est physiologiquement sa protéine porteuse.

Le taux d'antithrombine, protéine nom vitamine K-dépendante, est également bas chez le prématuré et le nouveau-né. Le taux atteint les valeurs de l'adulte dès l'âge de 3 mois.

En revanche, l'alpha-2 macroglobuline est à un taux significativement élevé dans les 6 premiers mois de vie. Sa concentration reste importante jusqu'à l'âge de 16 ans. Cette concentration élevée pourrait conférer à cet inhibiteur un rôle protecteur important contre la thrombose chez l'enfant. Le tableau 7 détaille les variations des inhibiteurs de la coagulation en fonction de l'âge [6].

Tableau 7 : Valeurs de référence des inhibiteurs de la coagulation. D'après M. Andrew [8] repris par R. Favier et al [3] et M.F. Hurtaud et al [9].

	Prématuré 27-31 sem	Prématuré 31-36 sem	Nouveau - né A terme > 37 sem	
Protéine C (%)	12 - 44	17 - 53	21 - 65	
Protéine S (%)	14 - 38	12 - 60	39 - 93	
AT (%)	14 - 62	16 - 63	48 - 108	
& - 2 macro (%)	56 - 164	95 - 183	106 - 190	
	Enfant 3 mois	Enfant 6 mois	Enfant 6 -10 ans	Adulte
Protéine C (%)	28 - 80	45 - 73	45 - 73	64 - 128
Protéine S (%)	54 - 118	55 - 119	41 - 114	60 - 124
AT (%)	75 - 121	84 - 124	90 - 131	79 - 131
& - 2 macro (%)	126 - 226	148 - 234	128 - 209	52 - 120

2.3- Système fibrinolytique

La concentration plasmatique du plasminogène est faible chez le prématuré et représente 30 à 50 % des valeurs adultes chez le nouveau-né. L'existence d'un variant fœtal n'a pas été démontrée. La valeur normale de l'adulte est atteinte vers l'âge de 6 mois.

Le taux d'alpha-2 antiplasmine, inhibiteur principal de la plasmine, a des valeurs qui atteignent 80% de celles de l'adulte, très rapidement après la naissance.

Les concentrations plasmatiques de l'activateur tissulaire de plasminogène (t-PA) et de son inhibiteur, le PAI-1, sont significativement augmentées à la naissance. Le t-PA diminue très rapidement et cette diminution persiste jusqu'à l'âge de 16 ans [6].

La concentration de PAI-1 est supérieure aux valeurs adultes durant toute l'enfance (tableau 8).

Tableau 8 : Valeurs de référence du système fibrinolytique. D'après M. Andrew [8] repris par R. Favier et al [3] et M.F. Hurtaud et al [9].

	Prématuré 27-31 sem	Prématuré 31-36 sem	Nouveau - né A terme	
Plasminogène (UL/ml)	0,94 – 2,46	1,20 – 2,70	1,26 – 2,70	
&2 – AP (UL/ml)	0,02 – 0,78	0,55 – 1,15	0,76 – 1,24	
tPA (ng / ml)	3,0 – 16,7	5,0 – 18,9	1,0 – 6,0	
PAI – 1 (UL/ml)	0,12 - 2	2,0 – 15,1	0 – 8,8	
	Enf 3 mois	Enfant 6 mois	Enf 6 -10 ans	Adulte
Plasminogène (UL/ml)	1,74 – 3,22	2,21 – 3,82	-	2,48 – 4,24
&2 – AP (UL/ml)	0,76 – 1,40	0,83 – 1,39	0,89 – 1,10	0,68 – 1,36
tPA (ng / ml)	1,0 – 5,0	1,0 – 6,0	1,0 – 5,0	1,4 – 8,4
PAI – 1 (UL/ml)	1,0 – 15,3	6,0 – 13,0	2,0 – 12,0	0 – 11,0

L'alpha 2-macroglobuline, autre inhibiteur de la plasmine pourrait jouer un rôle important dans l'inactivation de la plasmine chez le nouveau-né en raison de sa concentration élevée durant l'enfance.

A- Physiopathologie de MHNN

1. Différentes formes de vitamine K

La famille des vitamines K regroupe des composés liposolubles, qui ont en commun un noyau 2-méthyle-1, 4-naphtoquinone et diffèrent par un radical R en position 3 [3]. La vitamine K existe sous plusieurs formes : la vitamine K₁ (phylloquinone), la vitamine K₂ (ménaquinone) et la vitamine K₃ (ménadione).

Il existe assez peu de données précises sur la composition des aliments en vitamines en raison de la complexité du dosage. Ce dosage est basé sur la réduction du noyau quinone suivi d'une détection par fluorescence ou par électrochimie [12].

Si la phylloquinone est présente dans de nombreux aliments, les concentrations sont faibles. Seuls les légumes verts comme les épinards, les choux et les brocolis contiennent des concentrations importantes de phylloquinone [13].

Les ménaquinones (MK7, 8 et 9) sont surtout retrouvées dans les foies d'animaux, les fromages, le lait caillé et les aliments fermentés comme la choucroute [14].

La biodisponibilité de la vitamine K peut varier considérablement en fonction de la teneur en lipide et de la lipophilie des formes de la vitamine K [15].

Les besoins en vitamine K sont donc difficiles à apprécier, mais les auteurs sont néanmoins d'accord pour dire qu'ils sont extrêmement faibles car le mécanisme de recyclage est très efficace. Ils sont compris entre 0,1 et 1 μg / kg / jour. Ces apports ont été calculés pour maintenir une activité coagulante normale [16].

2. Rôle physiologique de la vitamine K

La fonction principale de la vitamine K est d'être un co-substrat pour le gamma-carboxylation des protéines vitamines K-dépendantes, étape de maturation post-traditionnelle indispensable à leur activité [17-18]. La carboxylation en gamma des résidus acides glutamiques (Glu) « Gla » se fait sous la dépendance d'un gamma-glutamyl-carboxylase, au niveau du réticulum endoplasmique.

En cas de déficit en vitamine K (ou en présence d'antagonistes de la vitamine K), certaines protéines ne subissent plus l'action d'un système enzymatique (dont le fonctionnement dépend de la vitamine K) au moment où cette protéine sort de la cellule qui l'a sécrétée.

Sur ces protéines cibles, les résidus glutamiques, situés à l'extrémité NH₂ terminale de la molécule, sont transformés (gamma-carboxylés). Cette modification permet à ces facteurs de fixer le calcium.

Pour les facteurs de la coagulation, la synthèse est hépatique ; la liaison du calcium permet à ces molécules de se fixer sur les complexes de la coagulation par des ponts calcium.

Les facteurs de coagulation dont la fonction dépend de la vitamine K sont les facteurs VII, IX, X, II et les inhibitrices protéines C et protéine S.

Donc, le déficit en vitamine K (ou son antagonisme) n'empêche pas la synthèse des facteurs, mais ceux-ci sont non fonctionnels (impossibilité d'entrer dans la constitution des complexes de la coagulation qui sont physiologiquement leur seul lieu d'activation et d'action). Ces facteurs non fonctionnels sont appelés PIVKA = protein induced by vitamin K absence or antagonist.

Le déficit en vitamine K (ou son antagonisme) entraîne une hypocoagulabilité par déficit fonctionnel en facteurs VII, IX, X et II. En cas d'antagonisme aigu (début d'un traitement par AVK), la rapidité de disparition de l'activité des facteurs dépend de leur durée de vie. C'est donc un déficit en facteur VII qui apparaît en premier. C'est par le même mécanisme qu'un déficit partiel en protéine C devient total en quelques heures et peut s'accompagner d'accidents thrombotiques en début de traitement par les AVK (d'où les précautions à prendre pour anticoaguler les déficits en protéine C).

3. Métabolisme de la vitamine K

Les différentes formes de vitamine K sont dérivées de la naphtoquinone. La vitamine K est absorbée :

- pour 2/3 à partir des prises alimentaires (vitamine K1). Elle est apportée par les végétaux à feuilles vertes et les produits animaux : foie, jaune d'œuf, lait (de vache 4 fois plus riche que celui de la femme), d'où le risque de la réanimation parentérale.
- Pour 1/3 à partir des synthèses bactériennes de la flore intestinale (vitamine K2), d'où le risque surajouté des antibiotiques quand ils s'associent à un déficit d'apport.

Les vitamines K sont liposolubles. Elles sont absorbées au niveau du grêle en présence des sels biliaires (d'où le risque associé aux troubles du métabolisme des sels biliaires). dans l'hépatocyte, la vitamine K est réduite en vitamine K hydroquinone par une

enzyme réductrice de la vitamine K dont il existe plusieurs types et dont une est inhibable par les antivitamines K.

La vitamine K hydroquinone est le cofacteur d'une carboxylase qui transforme les résidus glutamiques en résidus gamma-carboxyglutaminiques. Cette enzyme a besoin de gaz carbonique, d'oxygène moléculaire et d'une molécule substrat (qui par conséquent porte le nom de facteur vitamine K-dépendant). Pendant cette réaction, la vitamine K hydroquinone est convertie en vitamine K époxyde. La vitamine K époxyde est normalement recyclée par un réductase, enzyme qui est elle aussi inhibable par Warfarine.

Les facteurs vitamine K-dépendants possèdent une séquence spécifique (contenue dans le propeptide, c'est-à-dire une partie de la séquence qui va être coupée avant la sortie de molécule de la cellule) qui lui permet d'être reconnue par la gamma-carboxylase. Il existe des hémophilies par mutation ponctuelle sur la séquence propeptidique du facteur IX qui fait que la molécule n'est donc pas carboxylée et n'est pas fonctionnelle.

4. Conséquences de la carence en vitamine K [19]

5.

Le statut en vitamine K du nouveau-né est en effet précaire. A la naissance, les taux circulants de vitamine K sont très faible [20]. En effet, au cours de la grossesse, ces taux faibles résultent d'un transfert placentaire limité n'atteignant que 1 % à 2 % de la dose administrée à la mère [21]. De plus, le foie du nouveau-né ne contient que 0,001µg de vitamine K par gramme de foie, soit un cinquième de la teneur adulte, et il est dépourvu des ménaquinones. Les ménaquinones n'apparaissent dans le foie que vers un mois de vie et le nouveau-né ne dispose pas des ménaquinones d'origine intestinale au cours des premières semaines de vie [22].

Le lait de femme est pauvre en vitamine K1 et n'apporte que moins de 2µg/l ; alors que les besoins sont de 5 à 25µg/l et mêmes supérieurs chez les nouveau-nés à risque [23-24-25] ; il n'assure donc pas les besoins quotidiens [26].

En absence de vitamine K ou en présence d'anti-vitamine K, les facteurs de coagulation vitamine K dépendants (II, VII, IX et X) sont fabriqués par l'hépatocyte sous forme non fonctionnelle, en effet, la vitamine K est nécessaire à la gamma-carboxylation

d'acides glutamiques portés par ces facteurs en leur extrémité NH₂-terminale ; cette gamma-carboxylation, effectuée par une caboxylate active seulement en présence de vitamine K, rend les facteurs fonctionnels, leurs permettant de participer au processus de la coagulation [19].

En l'absence de vitamine K, ou chez les patients sous anti-vitamine K, les facteurs ne peuvent subir cette carboxylation et sont appelés PIVKA « Protein Induced by Vitamin Absence or Antagonist. ».

Le déficit des formes fonctionnelles des facteurs vitamines dépendants entraîne une hypocoagulabilité [19].

II- SYMPTOMATOLOGIES

A. Manifestations cliniques

La maladie hémorragique du nouveau-né est caractérisée par sa survenue secondaire (après un intervalle libre de 48 heures) chez un nouveau-né sans pathologie préexistante grave (comme une infection) [27].

Mais, elle est favorisée par [27] :

- la prématurité ;
- la souffrance (anoxémie) néonatale ;
- un traitement antibiotique maternel et néonatal ;
- un défaut de la prévention systématique par vitamine K₁ parentérale.

Elle entraîne un syndrome hémorragique généralisé [27] :

- Cutané : ecchymose, saignement du cordon ombilical ;
- Muqueux : épistaxis ;
- Digestives : hématomèse, réctorragie et melaena ;
- Neuroméningée : hémorragie méningée, ventriculaire ou intracérébrale (céphalhématome).

Selon son âge de survenu, on distingue trois formes cliniques [23-24-28] : la forme précoce, la forme classique et la forme tardive [29].

1. La forme précoce

La forme précoce est rare [24-29]. Elle est observée uniquement durant les premières 24 heures de vie [26-27-30] avec des cephalhématomes, des hémorragies aux points de traumatisme : point d'injection, point de prélèvement, et ombilic.

Elle est attribuable essentiellement à la prise par la mère des certains médicaments d'actions antivitamines K tels que : anticoagulants (Héparine de bas poids moléculaire), antibiotiques, notamment les antituberculeux (rifampicine), mais surtout les anticonvulsivants (acide valproïque sel de sodium phénobarbital) [31].

2. La forme classique

La forme classique est la fréquente [32-33-34]. Elle survient à moins de 10 jours de la vie et se manifeste par des ecchymoses généralisées, des saignements gastro-intestinaux, voire des hémorragies intracrâniennes ; ce syndrome est en relation directe avec le peu de réserves en vitamine K du nouveau-né et avec son immaturité hépatique, facteurs éventuellement accrus par un apport alimentaire insuffisant chez les enfants nourris au lait maternel.

3. La forme tardive

La forme tardive survient après la première semaine de vie, souvent entre deux et huit semaines et même plus tard vers la quinzième semaine [32] ; deux facteurs étiologiques sont désormais clairement établis : l'absence de supplémentation en vitamine K₁ à la naissance et l'alimentation exclusive au lait maternel [35]. Elle est grave par la survenue fréquente d'hémorragies intracrâniennes : 65 à 100 % des cas à 30 – 60 % avec l'extension de la prévention par la vitamine K₁ [32-33-36-37].

B. Examen paraclinique

1- Examen biologique

La connaissance d'un taux de prothrombine bas, d'un taux de fibrinogène normal et d'un taux de plaquettes normales est un bon indicateur de diagnostic de malade hémorragique du nouveau-né par défaut en vitamine K [38].

Le dosage spécifique des facteurs de coagulation montre un abaissement des facteurs II, VII, IX et X en dessous de 20 %, alors que le facteur v est normal [39].

La confirmation du diagnostic est obtenue par le test de Koller qui montre la normalisation ou l'augmentation du taux de prothrombine 30 minutes après injection en intraveineuse de vitamine K1 [32-40].

Le dosage de la PIVKA II (Protéine indirect by vitamine K absence) était un bon marqueur du déficit en vitamine K (un augmentation supérieure à 4 Aa/ml traduisant un déficit en vitamine K) [39], mais cette technique est controversée [23-24].

III- TRAITEMENT

A) Curatif

1. Buts :

Il y en a 2 [27] :

- compenser le déficit en vitamine K₁ ;
- et les pertes de sang.

2. les moyens [27] :

- médicamenteux : la vitamine K₁ ;
- transfusion sanguine : en particulier plasma frais congelé.

3. les indications

Le traitement curatif de la MHNN fait appel à la vitamine K1 à la dose de 1 à 2mg / kg par voie intraveineuse. Il agit en 2 à 4 heures avec une correction complète des facteurs en 24 heures. Cependant, la gravité du tableau clinique (anémie, hypovolémie), un état latent de consommation excessive de ces facteurs de coagulation et leur sous-production en

période néonatale plus ou moins liée à dénutrition, conduisent à administrer précocement du plasma frais congelé (10 à 20 ml/kg) [29].

B) Le traitement préventif

Il est basé sur l'administration systématique de vitamine K₁ à la naissance pour les nouveau-nés, qu'ils soient à termes ou prématurés.

Les modalités d'administration de la vitamine K₁ notamment la voie d'administration, les doses, le nombre de dose et leur fréquence sont très variables selon les centres.

1. Voie d'administration de la vitamine K₁

Il existe encore des controverses concernant la voie d'administration de la vitamine K₁ à la naissance.

La voie parentérale, essentiellement la voie intramusculaire, largement utilisée jusqu'en 1990, a fait la preuve de son efficacité dans la réduction de l'incidence de la maladie hémorragique du nouveau-né aussi bien dans sa forme classique que tardive [39-41].

La voie intramusculaire serait plus efficace que la voie intraveineuse dans la prophylaxie à long terme de la MHNN tardive, car son action est plus longue. En effet, elle agit comme un dépôt en formant une masse visqueuse dans les tissus musculaires d'où elle est ensuite progressivement absorbée sur plusieurs semaines [42].

Ainsi l'administration IM de vitamine K₁ est considérée par la plupart des auteurs comme étant la méthode la plus sûre de prévention, bien que d'autres auteurs l'aient incriminé dans la survenue de cancers infantiles. Cette dernière constatation n'a pas été confirmée par les autres études épidémiologiques [29].

La voie orale semble être une alternative intéressante. Cependant, sa durée d'action est plus courte, ce qui la rend moins efficace dans la prophylaxie à long terme et impose la répétition des doses [32-43]. En effet, l'efficacité d'une dose unique en intramusculaire est d'au moins de deux mois, alors que celle d'une dose orale ne dépasse pas 3 à 4 semaines [44].

2. La posologie

Dans les circonstances normales, la dose de vitamine K₁ nécessaire à la prophylaxie de la maladie hémorragique du nouveau-né, ainsi que le nombre de doses et leur fréquence varient en fonction de la voie d'administration.

Ainsi, on estime que par voie intramusculaire, une dose unique de 1 mg à 2 mg suffit pour prévenir la maladie hémorragique du nouveau-né [29].

Par contre, l'efficacité de la voie orale nécessite une dose de 2 mg au lieu de 1 mg et une triple dose plutôt qu'une seule dose avec une 1^{ère} dose à la naissance, une 2^{ème} à 2- 4 semaines et une 3^{ème} à 8 semaines [31-45].

Dans des circonstances particulières, notamment chez le nouveau-né de mère épileptique traitée, la prophylaxie de la maladie hémorragique du nouveau-né repose sur l'administration de 50 mg de vitamine K₁ à la mère en pré ou per-partum et de 5 à 10 mg de vitamine K₁ au nouveau-né.

3. Les recommandations pour la prophylaxie

Il existe un consensus pour administrer systématiquement à la naissance de la vitamine K₁ naturelle pour tout nouveau-né à la dose de 1 mg par voie IM.

Chez l'enfant à terme sain, l'apport oral de 2 mg de vitamine K₁ est une alternative acceptable. Mais dans toutes les conditions où l'absorption intestinale de vitamine K est compromise, notamment la prématurité, la souffrance néonatale, cet apport doit se faire par voie intramusculaire [24-31].

Après la naissance, la prévention de la forme tardive de la MHNN nécessite l'administration hebdomadaire orale de 2 mg de vitamine K₁ pendant toute la durée de l'allaitement maternel exclusif. En revanche, cela n'est pas nécessaire chez l'enfant alimenté avec des préparations pour nourrissons, car elles sont enrichies en vitamine K (2,6 à 7,7 mg/dl) [24-31].

DEUXIEME PARTIE :
MATERIELS ET METHODOLOGIE

I- PATIENTS ET METHODES

A. Cadre de l'étude

L'étude a été effectuée au service de pédiatrie, au CHUA-HJRB, s'occupe des pathologies médicales, y compris les maladies contagieuses et la récupération nutritionnelle des enfants sévèrement malnutris. Il reçoit les enfants de 0 à 15 ans.

B. Méthodes

Nous avons procédé à une étude rétrospective portant sur les nouveau-nés hospitalisés pour la maladie hémorragique du nouveau-né entre le 01 janvier 2002 et 31 décembre 2005, soit sur une période de 4 ans.

Nous avons dépouillé les dossiers à partir des registres des entrées. Chaque dossier a fait l'objet d'une observation médicale rédigée par le médecin traitant.

- Critères d'inclusion :

Le choix des malades repose avant tout sur l'âge du nouveau-né de 0 à 28 jours lors de leur admission dans le service et qui présentent un syndrome hémorragique du nouveau-né.

Le diagnostic de la maladie hémorragique du nouveau-né a été porté d'une part par la clinique et d'autre part les examens biologiques devant l'association d'un taux de plaquettes normal et d'un taux de Prothrombine bas.

- Critères d'exclusion :

Nous avons exclu les dossiers incomplets.

L'étude de chaque dossier porte sur les paramètres suivants :

(1) Aspects épidémiologiques :

1. Les caractéristiques de nos malades :

- Le sexe ;
- L'âge ;
- L'âge gestationnel.

2. Antécédents maternels :

- Le lieu d'accouchement ;
- La qualité de l'accoucheur ;
- Les incidents prénatals ;
- Les médicaments pris par la mère au cours de la grossesse.

(2) Aspects cliniques de la MHNN :

- Les antécédents du nouveau-né ;
- L'expression clinique de la MHNN.

(3) Aspects paracliniques

(4) Les modalités thérapeutiques.

(5) L'évolution globale de la MHNN.

II- RESULTATS

A. Aspects épidémiologiques

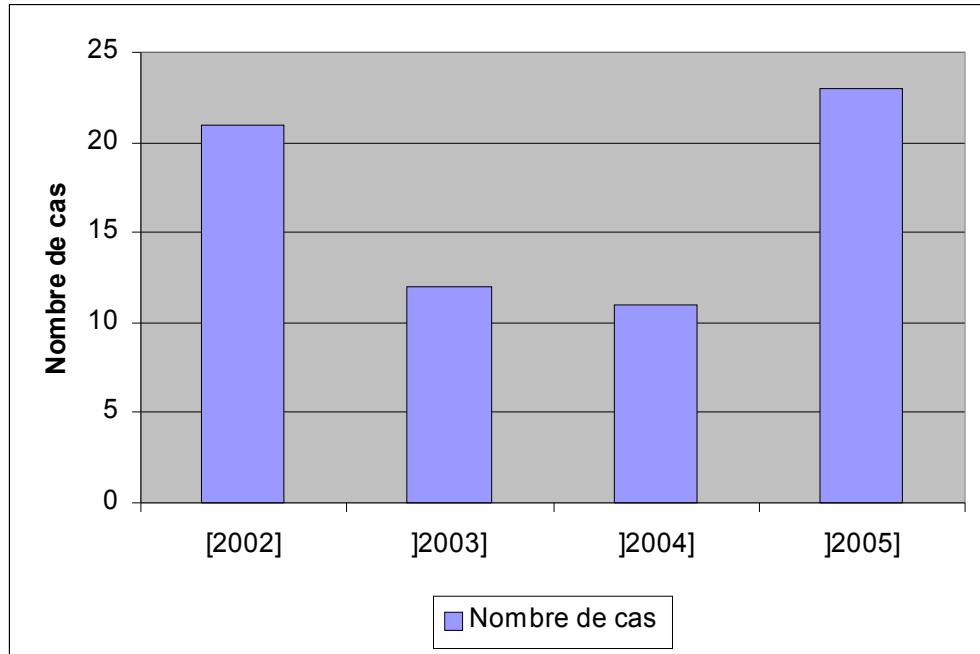
1. Fréquence générale

Du 01 janvier 2002 jusqu'au 31 décembre 2005, soit sur quatre ans d'études, au cours cette période d'étude, 8.697 enfants ont été admis au service de pédiatrie pour différents motifs dont 738 des nouveau-nés (8,4% des hospitalisations), 67 cas des maladies hémorragiques du nouveau-né ont été colligés, soit une fréquence globale de 9,07 % des nouveau-nés hospitalisés.

Tableau 9 : Nombre de cas de maladie hémorragique du nouveau-né diagnostiqué et traités au service de Pédiatrie du CHUA-HJRB du 01 janvier 2002 au 31 décembre 2005.

Années	Nombre de cas
[2002]	21
] 2003]	12
] 2004]	11
] 2005]	23
Total	64

Pendant notre période d'étude, le service de pédiatrie, a enregistré 67 cas de MHNN.



Graphe 1 : Fréquence de la maladie hémorragique du nouveau-né

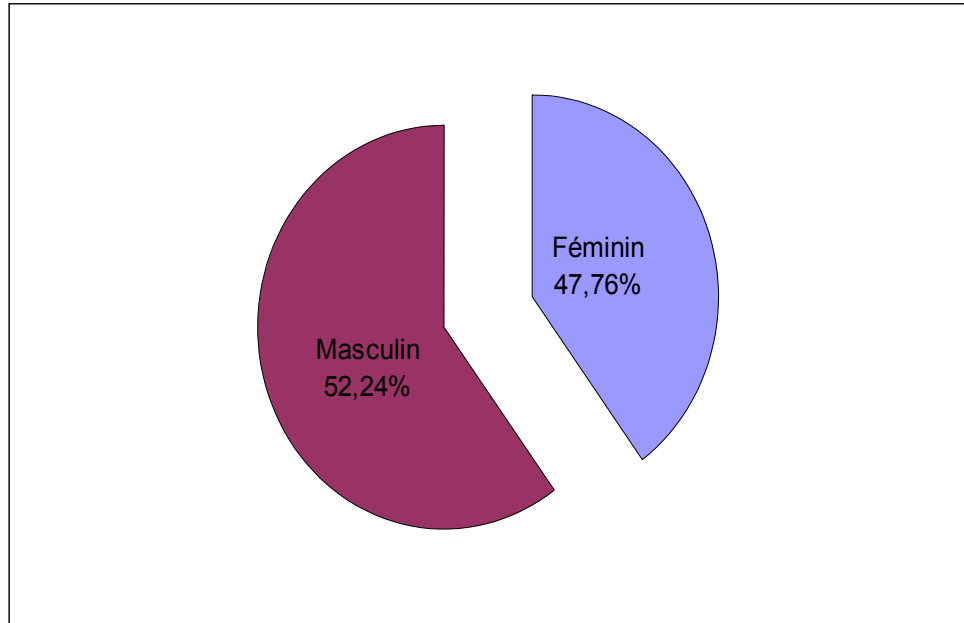
2. Répartition des malades selon le sexe

Le tableau 10 montre la répartition des malades selon le sexe.

Tableau 10 : Répartition selon le sexe

Sexe	Nombre	Pourcentage (%)
Masculin	35	52,24
Féminin	32	47,76
Total	67	100

Les deux sexes sont pratiquement égaux avec un sex ratio 1,09.



Graphique 2 : Répartition de la maladie selon le sexe

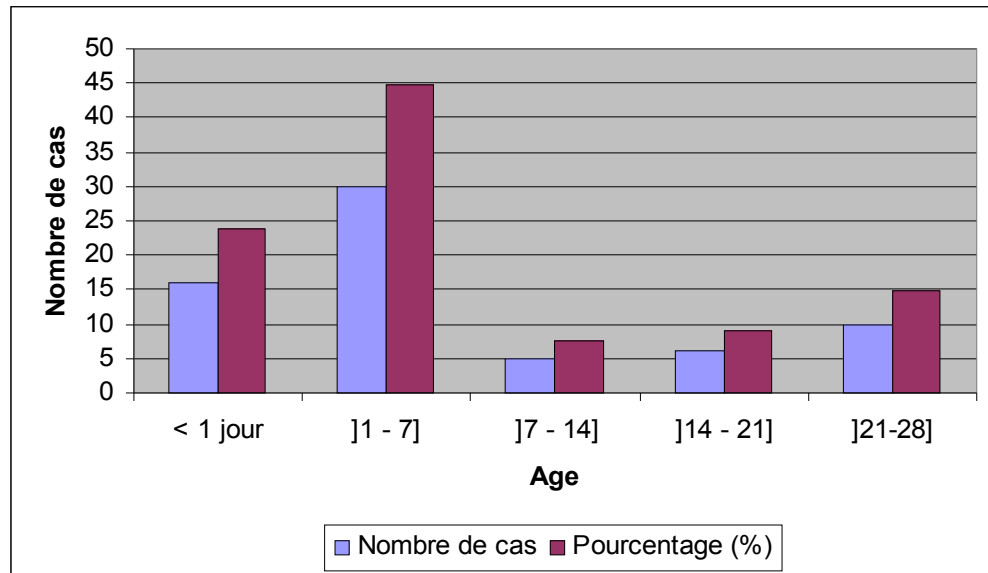
3. Répartition selon l'âge

La répartition selon l'âge des nouveau-nés à l'admission est montrée par le tableau suivant :

Tableau 11 : Répartition selon l'âge à l'entrée

Age (jour)	Nombre de cas	Pourcentage (%)
< 1 jour	16	23,88
] 1 - 7]	30	44,78
] 7-14]	5	7,46
] 14-21]	6	8,96
] 21-28]	10	14,92
Total	67	100

Les enfants âgés de 0 – 7 jours sont les plus nombreux, représentent 68,66%.

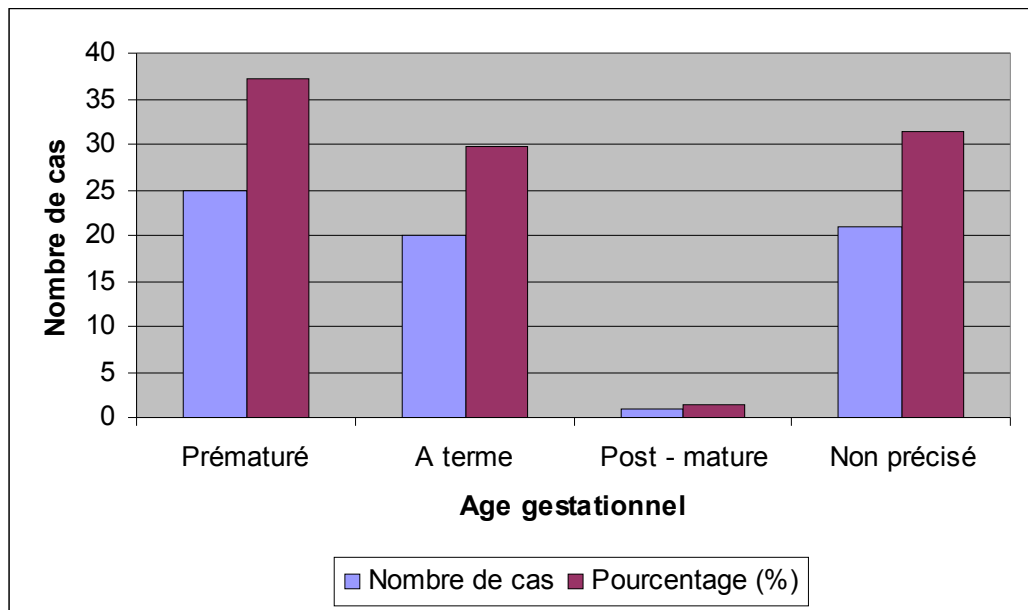


Graphe 3 : Répartition selon l'âge

4. Répartition selon l'âge gestationnel

Tableau 12 : Répartition selon l'âge gestationnel.

Age gestationnel	Nombre	Pourcentage (%)
Prématuré	25	37,31
A terme	20	29,85
Post-mature	1	1,49
Non précisé	21	31,354
Total	67	100



Grappe 4 : Répartition selon l'âge gestationnel

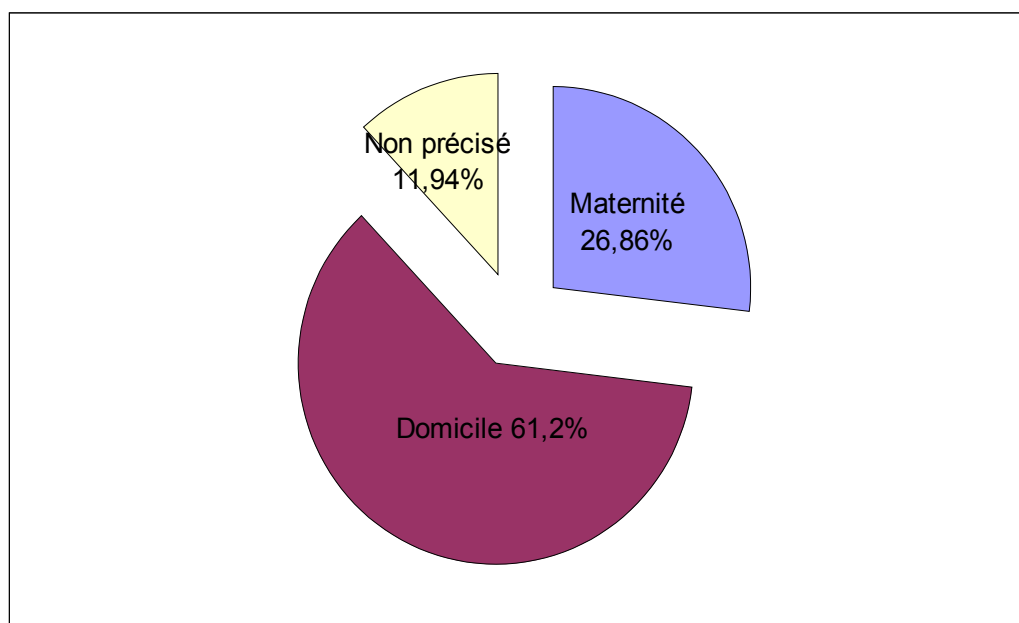
5. Paramètres maternels

a. Le lieu d'accouchement

La répartition selon le lieu d'accouchement est montrée sur le tableau suivant :

Tableau 13 : Répartition selon le lieu d'accouchement

Lieu d'accouchement	Effectif	Pourcentage (%)
Maternité	18	26,86
Domicile	41	61,2
Non précisé	8	11,94
Total	67	100



Graphique 5 : Répartition selon le lieu d'accouchement

b. Les incidents au cours de la grossesse

Les maladies contractées par la mère au cours de la grossesse sont résumées dans le tableau qui suit :

Tableau 14 : Au cours de la grossesse

Incident au cours de la grossesse	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Ménometrorragie	1	5,88
Leucorrhée	7	41,17
Fièvre	3	17,67
Tuberculose	3	17,47
Hypertension artérielle	2	11,76

c. Les divers médicaments pris par la mère au cours de la grossesse

Le tableau suivant montre les différents médicaments pris par la mère au cours de la grossesse.

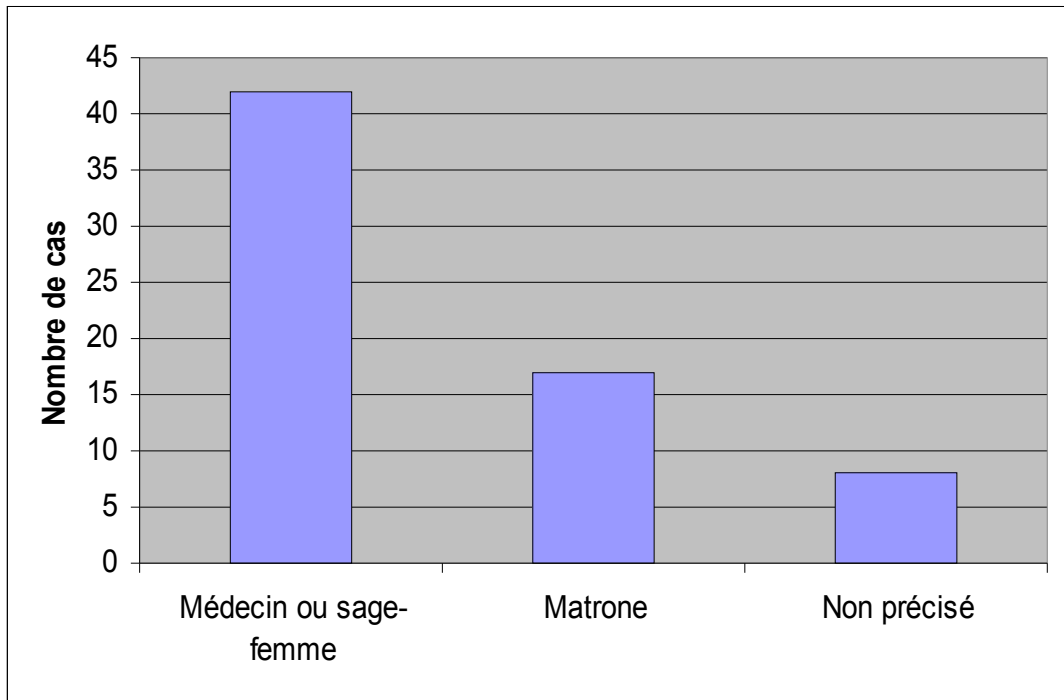
Tableau 15 : Divers médicaments pris par la mère au cours de la grossesse.

Médicaments pris par la mère au cours de la grossesse	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Antibiotique (céphalosporine)	07	58,33
Aspirine	01	8,33
Antituberculeux	03	25
Anti-hypertenseurs	02	16,66
Anti-épileptique	0	0

d. La qualité de l'accoucheur

Tableau 16 : Répartition selon la qualité de l'accoucheur

Qualité de l'accoucheur	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Médecin ou sage-femme	42	62,69
Matrone	17	25,37
Non précisé	8	44,94
Total	67	100



Graphe 6 : Répartition selon la qualité de l'accoucheur

B. Aspects cliniques

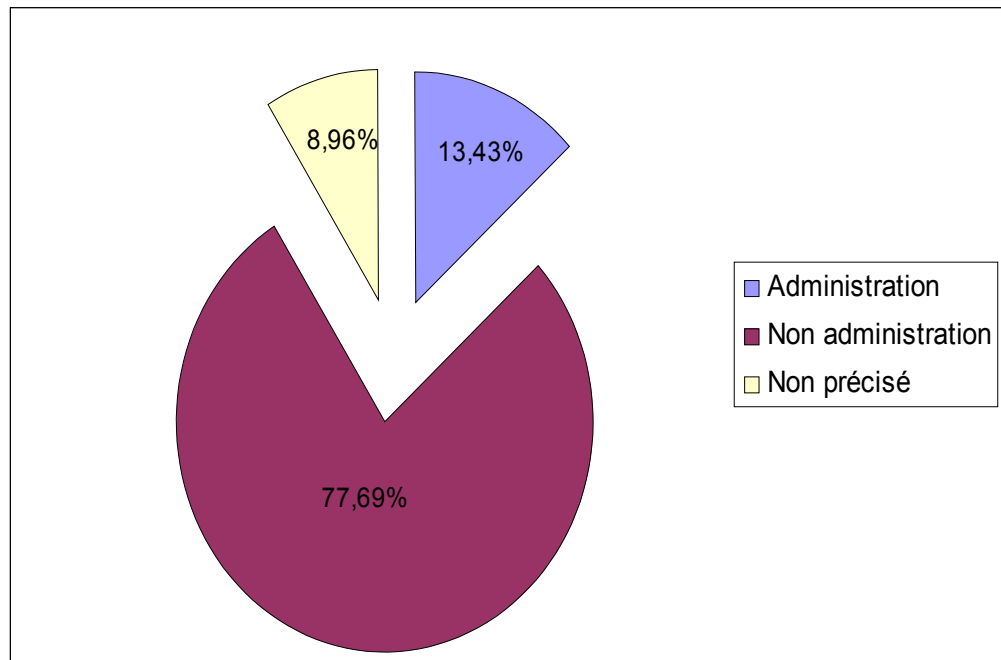
1. Répartition selon les antécédents

Le tableau suivant montre l'administration prophylactique de vitamine K1 chez les enfants.

Tableau 17 : Vitamine K1 en prévention à la naissance

Vitamine en prévention à la naissance	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Administration	9	13,43
Non administration	52	77,69
Non précisé	6	8,96
Total	67	100

La vitamine a été administrée à une seule fois K₁

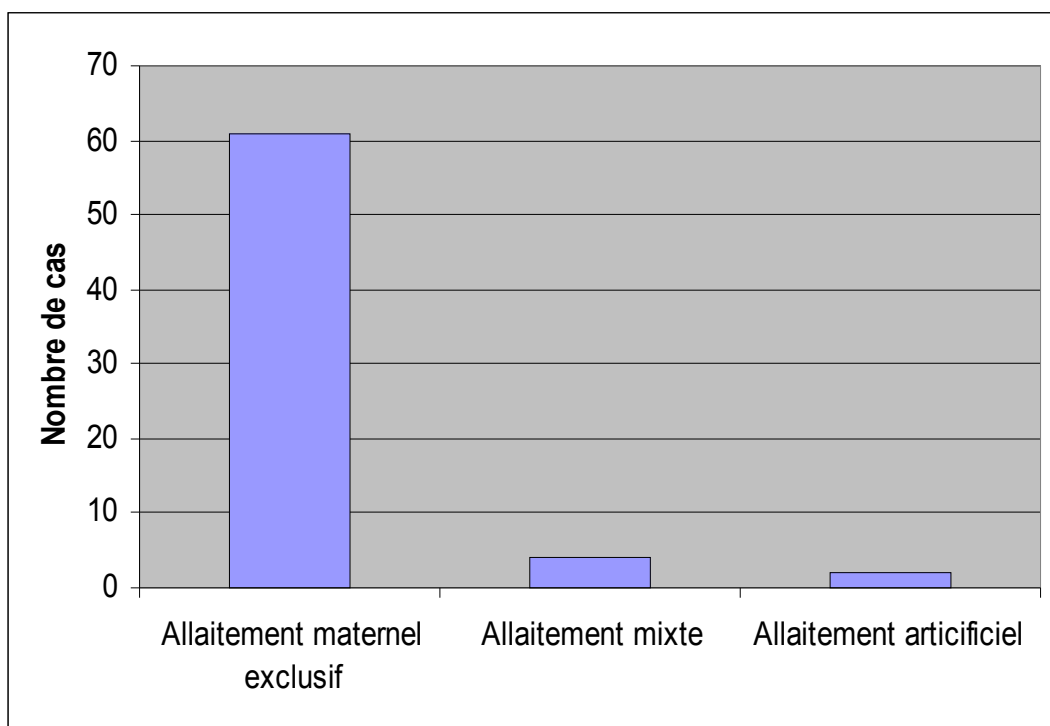


Graph 7 : Répartition de vitamine K₁ en prévention à la naissance

Tableau 18 : Répartition selon le mode d'alimentation du nouveau-né

Mode d'alimentation	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Allaitement maternel exclusif	61	91,04
Allaitement mixte	4	5,97
Allaitement artificiel	2	2,99
Total	67	100

L'allaitement maternel a été pratiqué dans la majorité de cas environ 91,04 %.



Graphe 8 : Répartition selon le mode d'alimentation du nouveau-né.

Tableau 19 : Répartition de cas selon les maladies associées de la MHNN.

Maladies associées	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Infection néonatale	4	30
Ictère	4	40
Détresse respiratoire	1	10

2. Expression clinique de la MHNN

Les manifestations cliniques sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 20 : Répartition en fonction des localisations

Expression clinique de la maladie hémorragique du nouveau-né	Précoce < J1	Classique J2 – 7	Tardive > J7
Nombre de cas	16 (23,88	30 (44,78	21 (31,34
	%)	%)	%)
Hémorragies externes :	2	3	5
- Hémorragie ombilicale	1	0	3
- Point d'injection	0	2	2
- céphalématone	1	1	0
Hémorragies internes :	14	27	16
Non extériorisées (cérébrales)	2	1	0
Extériorisées	12	26	16
- Digestive			
○ Hématémèse	7	10	11
○ Réctorragie	3	7	3
○ Melaena	1	8	2
- Epistaxis	1	0	0
- Génito-urinaire	0	1	0

Les nouveau-nés présentaient une ou plusieurs localisations hémorragiques.

C. Aspects paracliniques

1. Examens biologiques

Le tableau suivant montre les examens biologiques réalisés :

Tableau 21 : Répartition des patients en fonction des résultats des examens biologique.

Examens demandés	Examens faits – Résultats			Examens non faits
	Total	Normal	Pathologique	
Plaquettes	67	48 (71,64 %)	9 (13,4 %)	10 (14,92 %)
Taux de Prothrombine	67	0	38 (56,72 %)	29 (43,28 %)

2. Examens d'imagerie

Tableau 22 : Répartition des patients en fonction de l'ETF

Imagerie pratiquée	Examens faits – Résultats			Examens non faits
	Total	Normal	Anormal	
Echographie transfontannelle	3	0	3 (4,47 %)	64 (95,5 %)

D. Aspects thérapeutiques dans le service

Le tableau suivant montre les différents médicaments utilisés pour le traitement de la MHNN.

Tableau 23 : Répartition des patients en fonction du traitement

Médicaments	Nombre de cas	Posologie	Voie d'admi.	Nombre prise
Vitamine K ₁	32 (47,76 %)	5 – 10 mg	1 M	1 prise / jour Pdt 3 jrs
Vitamine K ₁ + Cimétidine	7 (10,45 %)		Peros	
Vitamine K ₁ + Exacyl*	3 (7,48 %)		IM	
Vitamine K ₁ + Dicynone*	6 (9,96 %)		IM	
Vitamine K ₁ + Transfusion : du sang total à défaut plasma congelé	19 (28,36 %)	30 cc – 70 cc	Veineux	

Tous nos 67 malades ont reçu de la vitamine K₁ dont 47,76 %, la vitamine K est administrée seule, soit associée à la Cimétidine (10,45%) ou avec Exacyl* ou Dicynone* (respectivement 7,48 et 9,96 %).

Dans notre étude, le recours à la transfusion a été retrouvé dans 19 cas, soit 28,36 %.

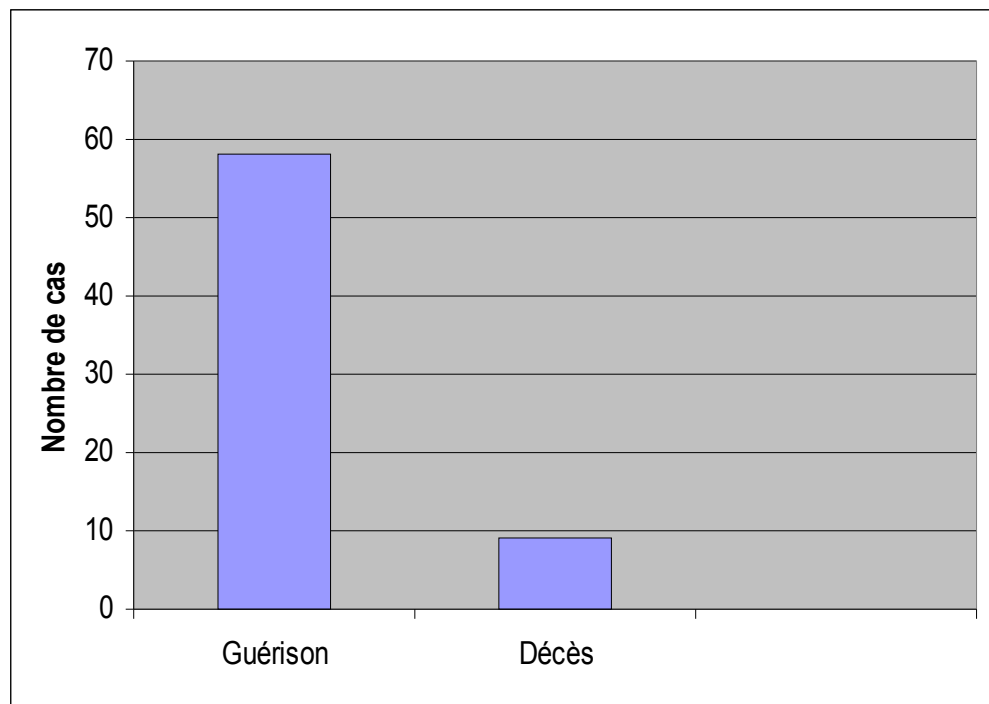
E. Evolution de la maladie hémorragique de nouveau-né

Le tableau suivant montre l'évolution de la maladie hémorragique du nouveau-né après traitement :

Tableau 24 : Evolution de la maladie et résultats thérapeutiques

Evolution globale	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Guérison	58	86,58
Décès	9	13,43
Total	64	100

Au cours de notre étude, nous avons observé 9 cas de décès (13,43 %).



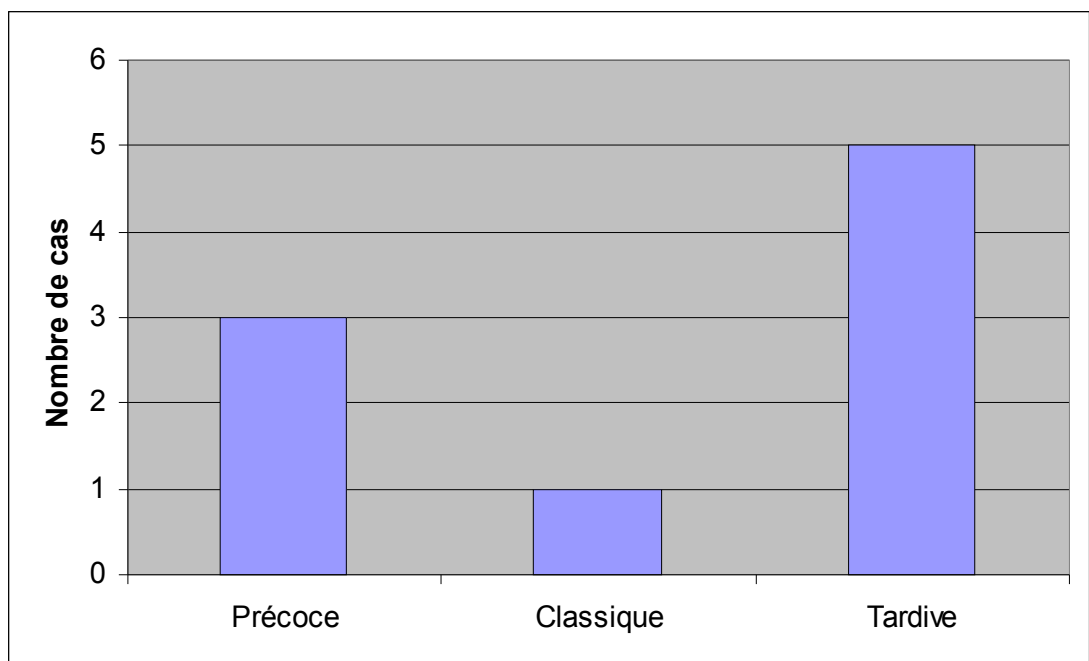
Graphe 9 : Evolution de la maladie hémorragique du nouveau-né

F. Mortalité selon la forme clinique de MHNN

La répartition de la mortalité selon la forme clinique de la MHNN est montrée par le tableau suivant :

Tableau 25 : Mortalité selon la forme clinique de MHNN

Mortalité selon la forme clinique	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Précoce	3	33,33
Classique	1	11,11
Tardive	5	55,55
Total	9	100

**Grphe 10** : Répartition de la mortalité selon la forme de MHNN

La notion de terrain joue un rôle considérable, dans cette vision pronostique de la maladie. Parmi les patients décédés : 44,44 % étaient des prématurés et 11,11 % présentaient de l'ictère.

TROISIEME PARTIE :
COMMENTAIRES ET SUGGESTIONS

1. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

Les dossiers retenus ont été sélectionnés à partir des dossiers des patients ayant présenté un syndrome clinique et biologique de la maladie hémorragique du nouveau-né.

67 cas des patients hospitalisés pour maladie hémorragique du nouveau-né ont été colligés pendant la période d'étude. On ne pourra en aucun cas extrapoler ce chiffre au niveau national du fait que notre service n'est pas le seul à en recevoir, à en diagnostiquer et à la traiter dans notre pays.

A. Aspects épidémiologiques

1. Fréquence générale

Nous ne parlerons ici que de la MHNN, c'est-à-dire des hémorragies dues à une hypovitaminose K.

Pendant cette période, nous avons colligé 67 cas de maladie hémorragique du nouveau-né sur les 738 nouveau-nés hospitalisés, soit 9,08 %. En moyenne, notre service a diagnostiqué 16 cas de maladie hémorragique du nouveau-né par an.

L'incidence de cette affection est difficile à évaluer dans un pays en voie de développement, tel que le notre. Même en France, il n'existe pas d'étude épidémiologique précise concernant le syndrome de la MHNN pourtant décrite depuis longtemps [35].

La disparité des fréquences de la maladie hémorragique du nouveau-né entre les différents pays est frappante.

Dans le service de néonatalogie, Centre de maternité et de néonatalogie de Tunis, Tunisie, 10.778 des nouveau-nés ont été admis, dont 22 cas (soit 0,20%) des maladies hémorragiques du nouveau-né ont été observés au cours d'une étude rétrospective portant sur une période de 10 ans [46].

En 7 ans, sur 7.964 nouveau-nés, 86 cas de maladie hémorragique du nouveau-né (soit 1,08 % des hospitalisations), ont été colligés dans le service de pédiatrie, centre hospitalier universitaire de Lomé, Togo [47].

L'étude faite par Sileshi Lulseged dans le service de pédiatrie et la santé de l'enfant, Ethio-Swedish Children's Hospital, Addis Abeba, Ethiopie, parmi les 14110 des nouveau-nés hospitalisés pour différents motifs, 127 patients (soit 0,90%) ont présenté de maladie hémorragique du nouveau-né colligés sur une période de 10 ans [48].

N. Salem et al, dans leur étude rétrospective à partir des comptes rendus d'hospitalisation des nouveau-nés hospitalisés dans le service de néonatalogie de Sousse (Tunisie) de 1991 à 1996, 7128 nouveau-nés ont admis dans le service, ils ont retrouvés 43 cas (soit 0,60% de nouveau-nés hospitalisés) de maladie hémorragique du nouveau-né chez ces nouveau-nés [49].

Dans notre série, la prévalence de la maladie hémorragique du nouveau-né est de 16,75 cas par an, résultat peu élevé par rapport à ceux des auteurs, comme au Togo, en Ethiopie et en Tunisie où elle est respectivement de 12,28 ; 7,87 et 7,1 cas par an [47-48-49].

La présente étude va essayer de donner une estimation de cette affection et montrer qu'elle constitue une menace pour le nouveau-né malgache.

2. Le sexe

Dans notre étude, une légère prédominance masculine semble se dessiner avec 52,17 pourcent, ce qui donne un sexe ratio de 1,09. Sileshi Lulseged et N. Salem et al ont trouvé respectivement un sex ratio de 1,8 et 1,42 en faveur de garçons [48-49].

Cette distribution pourrait être due au hasard, la nature du sexe n'est pas directement impliquée dans la survenu de la MHNN.

3. L'âge

L'âge du nouveau-né à l'admission nous a paru intéressant, car il permet de déterminer la forme clinique et une idée quant à la cause de la MHNN.

La MHNN se voit fréquemment en période néo-natale de 0 à 7 jours, d'après la littérature [29-35-50], ce qui pourrait expliquer les 30 cas de nos malades, soit 44,78 %.

Dans l'étude faite au Togo, la période de 0 à 7 jours a été prédominante un taux de 55,8 % [47].

Dans tous les cas, le paramètre « âge » à l'entrée est insuffisant pour déterminer l'origine exacte des maladies, il mérite d'être complété par les antécédents maternels et du nouveau-né.

4. L'âge gestationnel

Roussey et Coll ont considéré l'âge gestationnel comme l'un des paramètres de classification des nouveau-nés [51]. La plupart des auteurs ont recommandé de la calculer en semaine à partir du premier jour des dernières règles.

Dans notre étude, l'ignorance par la mère de la date de leurs dernières règles ne permet pas de déterminer l'âge gestationnel exact en semaine d'aménorrhée. C'est ainsi que dans 31,35 % des cas, l'âge gestationnel ou la durée de la gestation n'est pas précisée.

L'étude de l'âge gestationnel permet de classer les enfants nés à terme et les prématurés. Effet, la prématurité constitue un facteur favorisant et / ou aggravant de la maladie hémorragique du nouveau-né [52].

L'étude faite au service de pédiatrie de Lomé au Togo, B. Balaka a trouvé 37 cas de prématurés, soit 37,2 % [47]. Ce même résultat a été trouvé lors de notre étude.

En effet, dans notre étude, les nouveau-nés prématurés représentent 37,31 % taux élevé par rapport aux 29,88 % des nouveau-nés à termes.

5. Lieu d'accouchement

Nous avons constaté que presque les deux tiers des femmes ont accouché à domicile (61,20 %) avec un environnement assez douteux sur le plan aseptique, en plus, 1 mère sur 4 est assistée au lieu d'accouchement par une matrone, peu soucieuse des conditions d'hygiène et de l'administration prophylactique de la vitamine K₁ à tout nouveau-né à la naissance.

26,86 pourcent des accouchements ont été faits dans les maternités ou les centres de santé. Néanmoins, n'empêche pas de voir des nouveau-nés présentant cette affection. Ceci peut s'expliquer d'une part : le non observance de la prophylaxie de la vitamine K₁ aux nouveau-nés à la naissance, d'autre part : des doses de vitamine K₁ non renouvelées due à la sortie précoce dans la maternité et le non suivi du traitement à domicile.

6. Qualité de l'accoucheur

On a relevé que 62,69 % des accoucheurs sont des médecins ou des sages-femmes. Ils représentent les cas les plus fréquents dans cette série. Viennent ensuite, les matrones avec 25,37 % des cas.

Les données nous permettent de conclure que quelle soit la qualité de l'accoucheur, la maladie hémorragique du nouveau-né survient chez le nouveau-né.

Ces résultats méritent de mettre en doute sur la formation de ces accoucheurs et de justifier leur recyclage périodique tous les 2 ans ou 3 ans.

7. Les incidents au cours de la grossesse

Nous avons étudié ici le rôle que peuvent jouer ces incidents dans la survenue de la maladie hémorragique du nouveau-né.

Ces incidents concernant les pathologies maternelles et la notion de prise des médicaments au cours de la grossesse.

Dans notre série, les affections et médicaments figurent parmi les facteurs favorisants cités dans la littérature certains uns étaient trouvés. Nous avons décelé cinq groupes des maladies chez 16 femmes, ce qui entraînent la prise des médicaments qui peuvent entravés l'hémostase du nouveau-né : la tuberculose maternelle au cours de la grossesse traitée par des antituberculeux (rifampicine isoniazide) a été retrouvée dans 3 cas des maladies hémorragiques du nouveau-né. La prise des antibiotiques (céphalosporine : céfamandole, céfazoline) par des mères au cours de la grossesse a été retrouvée dans sept cas des maladies hémorragiques du nouveau-né. Un cas d'une femme ayant pris de l'aspirine a été retrouvé dans notre étude.

Dans l'étude faite au Togo par B. Balaka et al, aucun antécédent des maladies et de prise de médicaments au cours de la grossesse n'a été trouvé [47].

B. Aspects cliniques

1. Antécédents

a. Prophylaxie de vitamine K₁ à la naissance

Dans notre étude : 52 cas de nos malades, soit 77,61 % de cas des nouveau-nés n'ont pas bénéficié de l'administration de vitamine K₁ à la naissance, un chiffre très élevé par rapport à celui trouvé en Tunisie où la vitamine K₁ n'avait pas été administrée à la naissance dans 11 cas (soit 25,5 %) sur 43 cas des nouveau-nés colligés dans l'étude de Salem N. et al en 2001 [49].

Au Togo, B. Balaka et al dans leur en 2003, l'absence de prévention à la naissance chez le nouveau-né a été de 67 % de cas de nouveau-nés [47].

L'apparition de saignement malgré la prophylaxie pourrait être expliquée par l'insuffisance de la dose prophylactique pour stimuler la synthèse hépatique des facteurs de coagulation.

b. Mode d'alimentation

L'OMS encourage l'allaitement maternel, car le colostrum puis le lait définitif assure la première immunisation du nouveau-né.

Néanmoins, le lait maternel contient moins de vitamine K1 ; il n'assure donc pas les besoins quotidiens, ce qui est un facteur favorisant de la survenue de la MHNN.

Dans notre étude, environ 91,4 % des nouveau-nés sont nourris au sein. Par contre, les nouveau-nés nourris à un allaitement mixte représentent 5,97 %. En Afrique, 93 % de cas des nouveau-nés sont nourris au sein [47].

c. Les maladies associées à la MHNN

Il nous a paru intéressant d'étudier les maladies associées. En effet, l'état clinique du nouveau-né n'influe pas uniquement sur la fréquence des troubles hémorragiques, mais aussi sur le diagnostic étiologique. La distinction entre nouveau-né « malade » et nouveau-né « bien portant » permet une orientation étiologique [53-54].

Dans notre étude, la maladie hémorragique du nouveau-né est isolée dans 86,57 % de nouveau-nés. Seul 13,43 % des nouveau-nés ont présenté une affection associée. On a trouvé, dans notre étude, 3 groupes d'affection : ictère (4 cas), infection néonatale (4 cas), et détresse respiratoire (1 cas).

Dans l'étude de Tunisie, 25 cas des nouveau-nés ont présenté des affections associées [49].

2. Les expressions cliniques

Les trois formes de la MHNN décrites dans la littérature sont retrouvées dans notre étude avec une prédominance de la forme classique (43,28 %) par rapport à la forme précoce et la forme tardive.

La forme précoce est rare [29]. Elle est due presque exclusivement à la prise médicamenteuse comme les antiépileptiques (phénobarbital, carbamazépine) les antibiotiques (céphalosporine), les antituberculeux (rifampicine, isoniazide) et les antivitamines K [4], elle a représentée 16 cas (soit 23,88 %) recensés dans notre travail.

Trois cas étaient expliqués par la prise maternelle d'antituberculeux, un seul cas de prise maternelle d'aspirine a été retrouvé dans notre étude et sept cas étaient expliqués par la prise maternelle d'antibiotiques, ailleurs, nous n'avons pas trouvé d'explication.

Une cause génétique et / ou un déficit nutritionnel maternel pourraient être à l'origine de cet excès des formes précoces [55]. B. Balaka et al [47] ont rapporté également qu'elle paraît dans nos milieux liée à une carence nutritionnelle.

Dreyfus et al [56] ont souligné la fréquence des formes précoces dans les populations africaines.

Dans l'étude faite au service de néonatalogie de Sousse, centre de maternité et néonatalogie de Tunis, de 1991 à 1996, la forme précoce était la forme prédominante présentant 50 % des cas par rapport à la forme classique et forme tardive [45].

La forme classique est plus fréquente [29-35-50]. Elle survient pendant la première semaine de vie (2 – 7 jours) chez des nouveau-nés nourris au sein ou n'ayant pas reçu de vitamine K₁. Dans notre étude, la maladie hémorragique classique reste également la plus fréquente. Elle a concerné 30 de nos nouveau-nés (soit 44,78 %) dont cinq ont reçu la dose prophylactique de vitamine K₁ par voie intramusculaire. L'apparition de saignement malgré la prophylaxie pourrait être expliquée par l'insuffisance de la dose prophylactique pour stimuler la synthèse hépatique des facteurs de coagulation.

B. Balaka et al ont rapporté, dans leur étude faite au service de pédiatrie, CHU de Lomé, que la forme classique a été également la plus fréquente, elle a concerné 55,8 % des cas des nouveau-nés [47] et 32,5 % dans l'étude tunisienne [46].

La forme tardive survient, souvent entre deux et huit semaines et même plus tard vers la quinzième semaine [32]. Dans notre étude, elle a concerné 21 cas, soit 31,34 % des cas de maladie hémorragique du nouveau-né.

Dans l'étude de Tunis, la forme tardive a concerné 11,6 % des cas des nouveau-nés [46]. L'alimentation au sein représente incontestablement un facteur prédisposant en raison d'une faible concentration de la vitamine K dans le lait et d'une consommation de lait limitée [35].

D'autres ont affirmé que la forme tardive de la maladie hémorragique du nouveau-né est grave par la survenue fréquente d'hémorragies intracrâniennes : 64 à 100 % des cas à 30 – 60 % avec l'extension de la prévention par la vitamine K₁ [32-33-36-37], or au cours de notre étude montre bien que les hémorragies intracrâniennes prédominent dans la forme précoce 2 sur les 3 cas d'hémorragiques intracrâniennes.

C. Les aspects paracliniques

1. Résultats biologiques

Les dosages de taux de plaquettes et les taux de prothrombine ont été demandés. Ces deux examens font partie des investigations incontournables au cours du diagnostic de la maladie hémorragique du nouveau-né. Dans notre série, 48 cas des nouveau-nés ont des taux des plaquettes normaux et dans 9 cas (13,4 %), le taux de plaquettes étaient pathologiques.

Le taux de prothrombine était inférieur à 100 % chez 38 nouveau-nés (56,72 %).

Dans tous les cas, nous avons remarqué qu'on n'a pas pratiqué le test de Koller qui montre la normalisation ou l'augmentation du TP, 30 minutes après injection IV de vitamine K₁.

2. Résultats de l'échographie transfontannelle

Concernant l'hémorragie intraventriculaire, le diagnostic a été confirmé par l'échographie transfontannellaire sur 2 des 16 cas de MHNN de la forme précoce et de 1 des 30 cas de la maladie hémorragique du nouveau-né dans la forme classique.

D. Les aspects thérapeutiques

1. Traitement curatif

Le service de pédiatrie ne dispose pas d'un protocole standardisé. Les stratégies varient d'un malade à l'autre en fonction de son état et des manifestations cliniques.

Dans le cadre d'un traitement spécifique, plusieurs façons ont été observées :

Vitamine K1 seule (47,76 %)

Vitamine K1 associée à la Cimetidine (10,45 %)

à l'Exacyl* (7,48 %)

à la Dicynone* (9,96 %)

à la transfusion, Cimetidine et Exacyl* (23,88 %).

Ces traitements ont pour but d'avoir une hémostase stable et d'arrêter l'hémorragie.

Dans notre série, tous nos malades ont reçu de la vitamine K₁ dont 47,76 % ont reçu la vitamine K1 seulement, surtout pour les patients qui ont présenté des hémorragies minimales (épistaxis, hémorragie ombilicale et point d'injection).

Concernant les hémorragies digestives, le traitement est basé sur l'association de vitamine K1 et Cimetidine. L'évolution était satisfaisante, il n'y avait pas de décès.

7,48 et 9,96 % des cas de nos malades ont reçu respectivement Exacyl* et Dicynone* associés à la Vitamine K₁. Ce traitement est préconisé chez les patients présentant des hémorragies externes diffuses. Le choix des anti-hémostatiques dépend du médecin traitant. Les résultats étaient également satisfaisants. Les hémorragies sont arrêtées environ au 4^{ème} jour d'hospitalisation.

19 cas (soit 23,88 %) de nos malades ont reçu de la vitamine K1 associée à la transfusion. Ce traitement était réalisé chez les 3 nouveau-nés présentant les hémorragies

intraventriculaires, deux patients sont décédés et l'autre est transféré au service de neurochirurgie au CHUA-HJRA et on l'a perdu de vue. 16 cas de nos patients ont été transfusés, administrés de la vitamine K1 et l'Exacyl*. L'association vitamine K1, transfusion sanguine et Cimetidine concernent les patients ayant présenté des hémorragies digestives importantes avec une anémie prononcée. Les résultats obtenus au cours de ce traitement ne sont pas satisfaisant : sur 16 cas de nouveau-nés, 9 cas de guérison et 7 cas de décès.

2. Traitement prophylactique

Le traitement prophylactique constitue le moyen le plus adéquat pour rendre plus rare la maladie hémorragique du nouveau-né. En revanche, il n'y a pas de consensus pour ses modalités d'administration (dose, fréquence, voie d'administration).

On a déjà souligné qu'on ne dispose pas d'un protocole standardisé sur les modalités d'utilisation de la vitamine K₁ dans notre service de pédiatrie. Les prescripteurs choisissent le schéma posologique de la vitamine K₁ à partir de leur expérience personnelle.

Il est recommandé de donner à tous les nouveau-nés de la vitamine K à la naissance pendant 3 jours, de préférence par voie intramusculaire. Toutefois, de vives controverses existent sur les modalités d'administration de la vitamine K à titre prophylactique.

En 1988, la Société canadienne de pédiatrie indiquait que 2,0 mg de vitamine K administrés par voie orale dans les six heures suivant naissance constituaient une solution acceptable [57]. Cette proposition était émise avant que l'on avance l'hypothèse selon laquelle le risque de cancer infantile (leucémies, lymphomes, cancer du rein et cancer du système nerveux central) augmente après l'administration de vitamine K par voie intramusculaire peu après la naissance [58], une suggestion qui a été non validée par la suite. Bien que d'autres pays se soient joints au Canada pour recommander l'administration orale de vitamine K, l'American Academy of Pediatrics a continué de prôner l'utilisation de la voie intramusculaire seulement, soulignant qu'il n'existait aucune présentation orale approuvée [59].

On a récemment évalué le mode d'administration de la vitamine K aux nouveau-nés. Les décisions cliniques doivent être prises en tenant compte des meilleures observations disponibles. Il faut également tenir compte des dommages potentiels au bébé.

Les bénéfices de l'administration systématique de vitamine K sont clairement démontrés, et l'administration la plus efficace qui s'impose. Les recommandations de la SCP énoncées en 1988 visaient à procurer les avantages de la vitamine K aux nouveau-nés tout en leur évitant la douleur [57]. Ces recommandations préconisaient l'administration de vitamine K par voie orale au moyen d'une préparation conçue pour être utilisée par voie parentérale, ce qui constituait un régime démontré comme efficace, pratique et économique.

Afin de prévenir la MHNN précoce (qui se produit pendant les 24 heures de vie), la SCP recommandait aussi l'administration de vitamine K aux femmes enceintes qui prenaient des médicaments entravant le métabolisme de la vitamine K [57]. La MHNN classique (se manifestant au cours de la première semaine de vie) s'observe rarement lorsque les nouveau-nés reçoivent de la vitamine K [60]. La MHNN tardive (à l'âge de trois à huit semaine), qui se déclare presque exclusivement chez les nourrissons allaités, est devenue une préoccupation plus grave en Allemagne [61], en Grande-Bretagne [5], en Suède [62] et en Australie [63]. Dans ces pays, l'incidence de ce problème a augmenté depuis que l'on administre la vitamine K par voie orale plutôt qu'intramusculaire. Bien que l'administration de vitamine K par voie intramusculaire semble plus efficace [61], on a aussi suggéré de procéder à des doses orales répétées de vitamines K [62].

A l'âge de cinq jours, il semble que le mode d'administration de la vitamine K, qu'il soit oral ou intramusculaire, ne produise aucune différence [64]. Cependant, entre quatre et six semaines, on observe des signes biochimiques de carence de vitamine K jusqu'à 19 % chez des nourrissons ayant reçu 2,0 mg de vitamine K par voie orale à la naissance, comparativement à seulement 5,5 % de ceux qui en ont reçu 1,0 mg par voie intramusculaire [65].

Une étude allemande effectuée par Von Kries [66] démontre un taux d'échec (occurrence de MHNN tardive) de 0,25 nourrisson sur 100.000 après l'administration intramusculaire, par rapport à un taux d'échec de 1,4 nourrisson sur 100.000 après

l'administration orale. Dans d'autres pays où l'administration orale représente la forme principale de prophylaxie contre la carence en vitamine K, l'incidence de MHNN tardive varie. Elle s'élève à 1,5 (Grande-Bretagne), 6,0 (Suède), et 6,4 (Suisse) nourrissons sur 100.000 [68]. Certains nourrissons étaient peut-être atteints d'un trouble sous-jacent nuisant au métabolisme de la vitamine K.

Une méta-analyse d'études de cohorte comparant des bébés ayant reçu une unidose orale de vitamine K avec ceux l'ayant reçue par voie intramusculaire après la naissance fait état d'un risque relatif de MHNN de 13,82 [5]. Même si l'on exclut les bébés atteints d'une maladie hépatique ne pouvant être diagnostiquée à la naissance, le risque relatif correspond tout de même à 8,19. Des rapports font foi d'expériences réussies d'utilisation de la prophylaxie à la vitamine K par voie orale pour les nouveau-nés [67], mais l'analyse des données scientifiques déclarées appuie le recours à vitamine K par voie intramusculaire pendant un durée de 1 à 2 jours plutôt que par voie orale après la naissance.

On ne peut expliquer pourquoi il est avantageux d'administrer la vitamine K par voie orale après la naissance (peut-être en raison d'un emmagasinage et d'une libération lente). Etant donné les risques plus élevés de MHNN tardive chez les nouveau-nés allaités, on a suggéré qu'il serait peut-être profitable de donner de la vitamine K aux femmes allaitantes une fois par semaines pendant 4 à 6 mois. Même une étude danoise indique qu'un programme d'administration de vitamine K par voie orale toute les semaines jusqu'à l'âge de trois mois réduit l'incidence de MHNN tardive par rapport à l'administration unidose [68], un schéma posologique de doses répétées ne semble pas exécutable en raison du peu de compliance des patients.

Une étude, qui incluait les Pays-Bas, l'Allemagne, la Suisse et l'Australie, confirme que trois doses orales de 1 mg de vitamine K se révèlent moins efficaces que la prophylaxie à la vitamine K par voie intramusculaire chez le nouveau-né.

Il est important de souligner que l'administration intramusculaire de vitamine K₁ ne garantit pas une protection complète contre la MHNN, surtout chez les nourrissons allaités dont l'absorption orale de vitamine K est faible.

Par ailleurs, étant donné le risque plus élevé de MHNN tardive après une seule dose orale de vitamine K₁ suivant la naissance par rapport à l'injection intramusculaire et la possibilité que 50 % des nourrissons atteints de MHNN tardive présentent une hémorragie intracrânienne grave [32-33-36-37], l'administration de vitamine K par voie intramusculaire semble la plus prudente. Les doses orales répétées devraient être réservées aux nourrissons dont les parents refusent que leur bébé reçoive de la vitamine K par voie intramusculaire.

E. Les aspects évolutifs globaux de la MHNN

Dans l'ensemble, l'évolution favorable se voit dans 58 cas sur 67, soit 86,58 % des cas.

Ces malades sont exeatés à la fin de leur traitement et sont convoqués pour un contrôle médical après une semaine. On a perdu de vue un malade transféré au CHUA-HJRA.

En ce qui concerne l'évolution défavorable, le taux de décès au cours de notre étude est de 13,43 %, soit 9 cas sur 67 de nos malades. Nous avons remarqué que le taux de mortalité prédomine dans la MHNN tardive où on a 5 décès sur les 21 cas. Ce taux élevé semble liée dans nos milieux à l'association de plusieurs facteurs favorisant : l'allaitement maternel exclusif sans prophylaxie de l'hypovitaminose K (91,4 %), l'absence de prévention à la naissance chez l'enfant (77,61%), et anténatale chez la mère (100 %) [47].

Dans la forme précoce, nous avons eu 3 décès sur 9 cas, la mortalité est dominée par le taux d'hémorragies intracrâniennes, taux réduit dans les pays industrialisés [69] grâce à la prophylaxie de l'hypovitaminose K, mais encore élevé dans les pays peu développées [37-56].

La forme tardive était la plus meurtrière dans notre étude, avec 5 décès sur les 9 cas. B. Balaka et al ont avancé qu'elle semble lier dans nos milieux à l'association de plusieurs facteurs favorisant : l'allaitement maternel exclusif sans prophylaxie de l'hypovitaminose K, l'absence de prévention à la naissance chez le nouveau-né et anténatale chez la mère [47].

Dans notre série, le taux de décès est très bas à celui rencontré en Afrique, comme à Lomé et Addis Abeba (Ethiopie) où le taux de décès est respectivement estimé à 22,10 % et 26 % [47-48].

2. SUGGESTIONS

Ces résultats nous ont incités à proposer des suggestions pour réduire le taux de morbidité et de mortalité des nouveau-nés. Les solutions de tous ces problèmes se basent sur des séances d'informations, d'éducation et de communication de tout le personnel médical en les sensibilisant sur l'émergence de cette affection malgré qu'elle puisse être prévenue.

- Motiver les femmes à suivre régulièrement les consultations prénatales afin de détecter des pathologies maternelles sous-jacentes.
- Améliorer les conditions d'accouchement en faisant de sorte que toutes les femmes accouchent dans un établissement sanitaire bien équipé enfin des diminuer les complications prénatales favorisant la maladie hémorragique du nouveau-né.
- Rechercher avec soin une thérapeutique maternelle interférant avec le métabolisme fœtal de la vitamine K ou responsable d'un déficit en vitamine K materno-fœtal d'où l'intérêt d'un traitement prophylactique par la vitamine K₁ chez la mère en fin de grossesse ou, peut-être, quand elle est d'origine africaine.
- Lutter contre la carence nutritionnelle maternelle en améliorant le niveau de vie socio-économique.
- Renforcer la prise systématique de vitamine K₁ par le nouveau-né après la naissance. La prophylaxie doit être consignée sur le carnet de santé de l'enfant. Il convient d'avertir les parents de l'importance des doses de rappel surtout au cours de l'allaitement maternel exclusif et du risque plus élevé de MHNN tardive.
- Les médecins devraient vite envisager la possibilité de carence en vitamine K en cas de saignement qui se produit pendant les six premiers mois de la

vie du nourrisson, un traitement convenable à la vitamine K devrait être entrepris au besoin. Il est raisonnable d'envisager l'administration de nouvelles doses de vitamine K₁ aux nourrissons très vulnérables à la MHNN, soit à ceux qui souffrent d'un retard staturo-pondéral, d'une maladie hépatique, d'une diarrhée prolongée ou antibiothérapie à large spectre prolongée.

- Création d'un centre de néonatalogie avec unité de soins intensifs et salle de réanimation en collaboration avec des laboratoires bien équipés et des centres d'investigations complémentaires.

Enfin, la majorité de nos patients viennent des familles avec un niveau de vie socio-économique et culturel trop bas, d'où l'intérêt de lutter contre les conditions socio-économiques défavorables.

CONCLUSION

La maladie hémorragique du nouveau-né ne cesse d'être une menace pour le nouveau-né, pourtant décrite depuis longtemps.

La présente étude sur la maladie hémorragique du nouveau-né a contribué à cette lutte en analysant les aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs de la maladie hémorragique à Madagascar. Cependant, il faut développer nos connaissances sur la MHNN et ses causes, diminuer le nombre de cette affection, et cela par la prévention.

Notre série regroupe les nouveau-nés suivis et traités pour cette affection dans le service de pédiatrie au CHUA-HJRB du 01 janvier 2002 au 31 décembre 2005. Sur 738 des nouveau-nés hospitalisés, 67 cas des maladies hémorragiques du nouveau-né ont été colligés soit 16,78 cas par an.

Les expressions cliniques montrent un polymorphisme. Le saignement digestif est le plus fréquent. Les enfants qui n'ont pas bénéficié de l'administration prophylactique de vitamine K₁ à la naissance sont de 77,61 %. L'évolution est favorable : 13,43 % de décès et 86,57 % de guérissons.

Au terme de cette étude, et tenant compte de la fréquence de la maladie hémorragique du nouveau-né, nous soulignons d'une part l'intérêt d'un traitement prophylactique par la vitamine K₁ chez la mère en fin de grossesse associée à un équilibre nutritionnel et d'autre part, l'intérêt de renforcer encore la prise systématique de vitamine K₁ pour le nouveau-né après la naissance

BIBLIOGRAPHIES

1. Townsend C.W; The haemorrhagic disease of the newborn, arch. *Pediatr.*1894 :559-65
2. Favier R. Paper L. Dufour A.S et al. L'hémostase en milieu pédiatrique : ses particularités. *Rev. Fr. Labo*, 1993, 248, 19-24
3. Von Kries R. Gobel V. Vitamin K prophylactic and vitamin K deficiency en early infancy-*acta pediatr* 1992 ; 82 : 655-7
4. Favier R. Paper L. Dufour A.S et al. L'hémostase en milieu pédiatrique : ses particularités. *Rev. Fr. Labo*, 1993, 248, 19-24
5. Mc Ninch A. Tripp JH. Haemorrhagic disease of the newborn in the British Isles : Two year prospective Study – *Br Med. J* 1991 : 303 : 1105-9
6. Reverdian-Moalic, hémostase foetale humaine : de la physiologie à la pathologie intra-utérine et périnatale 1997 ; 3 ; 6 : 491-99
7. Couprie, valeurs normales en hémostase chez le nouveau-né et l'enfant 2004 ; 24 : 138 51-55
8. Daffos F. Hémostase fœtale. *Arch. Pediatr.* 2003, 10, 17 171 – 173
9. Andrew M. Developpmental haemostasis: relevance to haemostatic problems during childhood. *Semin. Thromb. Hemost*, 1995, 21 (4), 341 – 356.
- 10.Hurtaud-Roux M.F, Schlegel N. Hemostase du nouveau-né et de l'enfant in : Sampol J, Arnoux K, Boutière, eds *Manuel dd'hémostase*, 1995, 565-585
- 11.Francis JL, Armstrong DJ, Sialic acid and enzymatic desialation of cord blood Fibrinogen haemostasis 1982, 11 : 223-8
- 12.Hamulyak K. Nieuwenhuzen W. Devilée PP, Hemker HC, Reevaluation of some properlies of fibrinogen, purified from cord blood of normal newborns. *Thromb Res* 1983; 32 : 301-10.
- 13.Shearer MJ (1992). Vitamin K metabolim and nutriture. *Blood Rev*, 6 : 92-104
- 14.Blooth SL, Sadowski JA, Weihrauch JL, Ferland G (51993). Vitamin K1 (phylloquinone) content of foods : a provisional table-*J Food comp Anal*, 6 :109-20.
- 15.Vermeer C, JIC KSG, Knappen MHJ (1992) role of vitamin K in bone metabolism. *Annu Rev. Nutr*, 1995, 15 : 1-22

16. Vermer C, Knappen MHJ, Schurgers LJ (1998). Vitamin K and metabolism bone disease. *J Clin Path*, 51 : 426-6.
17. Shearer MJ, McCarthy PT, Crompton OE, Mathock MB (1988). Current advances in vitamin K research. *Suttee. JW New York: Ed Elsevier*, 437-52.
18. Stafford DW, the vitamin K cycle; *J. Thromb. Haemost* 2005 ; 3 : 1873-8
19. J-J Lefrère, M, Samana : hypovitaminose K, impact internat janvier 1994, 119-123
20. Shearer MJ, Rahim S, Barkhan P, Stimaler T (1982) plasma vitamin K1 in mothers and their newborn babies – *Lancet*, 2 : 460-3
21. Mandelbrot L, Guillaumont M. Leclercq M, et al (1988). Placental transfer of vitamin K1 and its implication in foetal hemostasis, *thromb. Haemost*, 60 : 39-43
22. Guillaumont M, Sann L, Leclercq M, et al (1993). Changes in hepatic vitamin K1 levels after prophylactic administration to the newborn. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr*, 16 : 10-4
23. Sam L, Leclercq M, Guillaumont M, Bethenod M. Faut-il supplémenter le nouveau-né en vitamine K ? *archi. Fr Pediatr* 1988, 45 : 775-7
24. Picaud. JC, Les apports en vitamines chez les nouveau-nés et les prématurés. In : BL salle, G Putet *Alimentation du prématuré et du nouveau-né à terme dans les 3 premiers mois de vie. Progrès en pédiatrie. Paris : Doin éditeurs, 1996 ; 181 – 194*
25. Greer Fr. Vitamin K status of lactating mothers and their infants. *Acta pediatr (suppl)* 1999; 888 (430) : 95-103.
26. Von Kries R, Shearer MJ. Mc Carthy P (1987). Vitamin K1 content of maternal milk : influence of the stage of lactation, lipid composition and vitamin K1 supplements given to the mother – *Pediatr Res.* 22 : 513 -7
27. Ludovic Drouet. Hypovitaminose K : Diagnostic, principes du traitement. *La revue Prat (Paris)* 1991, 41 : 11, 10033-1036
28. Sann. L et Trouyez. R-Syndrome hémorragique des nouveau-nés. *EMC pediatric*, 4-002-R-20, 1998, 9P
29. Shearer MJ Vitamin K. *Lancet* 1995 ; 345 : 229-34.

30. Motohara K, Endo F, Matsuda I. Screening for late neonatal vitamin K deficiency by a carboxyprothrombin in dried blood spots. *Arch. Dis. Child.* 1987, 62 : 370 – 5
31. Sann L et Trouyez R-Syndromes hémorragiques du nouveau-né ; *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Pédiatrie, 4-002-R-20, 1998, 9P
32. Sutor AH, Degres N, Niederhoff M. Late form of vitamin K deficiency bleeding in Germany *Kin Ped* 1995 ; 207 : 89-97.
33. Brousseau M, K Lein M. Controversies surrounding the administration of vitamin K to newborn. *Can Med Assoc J* 1996, 154 : 307-17
34. Société française de pédiatrie, Comité de nutrition. La vitamine K en pédiatrie. *Arch Fr Pédiatr* 1991 ; 48 : 57 – 9.
35. Marc Guillaumont, actualité sur la vitamine K : oléagineux, corps gras, lipides. 7, 3, 276-9 mai-juin 2000.
36. Milland D. administration of vitamin K to newborn: implications and recommendations. *Can. Med. Assoc J* 1996: 154, 347 -9.
37. Victoria Cn Van Heake p. vitamin K prophylaxis in less developed countries – policy issues and relevance to breast feeding promotion. *Am J. Public health* 1998 ; 88 : 203
38. Loughnon PM, Mc Dougal PN. Does intramuscular vitamin K1, act as unintended depot preparation? *J. paediatric child Health* 1996 ; 32 (3) ; 25-4
39. A. Themou et al. la maladie hémorragique du nouveau-né 2001 ; 8, 70, 120-322
40. Sutor AH, Von Kries R, Cornelissen EA, MC Ninch AW, Andrew M. vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. *ISTH perinatals / perinatal subcommittee. International society on thrombosis and haemostasis. Thromb Haemost* Mai 1999 ; 207 (3) : 89-97.
41. Mc Millan DD. Administration of vitamin K to newborn, implication and recommendations. *CAMJ* 1956, 154 (3) : 347 – 9
42. Greer FR, Marshall SP, Foley AL, and Suttie JW Improving the vitamin K status of breast feeding infants with maternal vitamin K supplements. *Paediatrics* 1997 ; 99 (1) : 88-92
43. Virgine Siguret : prophylaxie de la Maladie hémorragique du nouveau-né : 2000 ; 73 : 276-9

- 44.S Jabnoun, S. Kacem ; A, Chabchoub, Z Marrakchi, N Kherouf : les troubles hémorragiques du nouveau-né, rev. Maghrébine de pédiat. 2000, 10 1 : 27-35
- 45.Matsuzaka TM, Yoshenaga M, Tsujii : Prophylaxis of intracranial hemorrhage due to vitamin K deficiency in infants. Brain Dev, 1987, 9, 305-308
- 46.S Jabnoun, S. Kacem ; A, Chabchoub, Z Marrakchi, N Kherouf : les troubles hémorragiques du nouveau-né, rev. Maghrébine de pédiat. 2000, 10 1 : 27-35
47. B. Balaka, K. Azoumah, B. Bakonde, K. Douiti, K Matey, K. Kessie, K. Assimadi, la maladie hémorragique du nouveau-né, arch de pediatri : 2003 : 10, 9 ; 830-1
- 48.Lulseged S, Haemorrhagic disease of the newborn: a review of 127 cases. Ann. Tropic. Paediatr. 1993 ; 13 : 331-6
- 49.Salem N Monasteri K. Bacha K. Giurat N. Sboui H. Joudane S et al. Syndrome hémorragique du nouveau-né. Arch. Pédiatr. 2001 ; 8 : 374 – 80
- 50.Lane P.A, Hathaway WE, Githens JH, Krugman R.D, Rosenberg DA : Fatal intracranial hemorrhage in a normal infant secondary to vitamin K deficiency Pediatric, 1983, 72, 562-564
- 51.Roussey M, Peudenier S, Betremieux P, Senecal J. Examens systématiques du nouveau-né. Encycl. Med. Chir. Ped. Paris : 1, 1994, 4002 B 10, 1-16
- 52.Beaufils F, Lacroix, - Coagulopathies de consommation. Dans Lacroix J eds. Urgence et soins intensifs pédiatriques. Paris 1995 ; pp. 533-43.
- 53.Arunk, Pramani K. – Bleeding disorders in neonates. Paediatrics in review, 1992 ; 13 : 163-73
- 54.Glader B.E, Buchanan GR – Clinical and laboratory approach to the differential diagnosis of bleeding in the neonate. Paediatrics, 1976; 58: 548.
- 55.Anai T. Matsu T. Oga M. Seasonal incidence of sub clinical vitamin K deficiency during early newborn period. Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 1991 ; 43 : 342 -6
- 56.Dreyfus M. Guillaumont M. Blot I. Bridey F. Early K vitamine K deficiency in African neonates [abstract]. Thromb Haemostas 1991 : 65 : 1233
- 57.Comité d'étude du fœtus et du nouveau-né de la Société canadienne de pédiatrie. L'emploi de la vitamine K au cours de la période néonatale. FN 87-01, Société canadienne de pédiatrie.

58. Golding J, Paterson M, Kinlen LJ. Factors associated with childhood cancer in a national cohort study. *Br J Cancer* 1990; 62: 304-8.
59. Vitamin K Ad Hoc Task Force, American Academy of Pediatrics; Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 1993; 91: 1001-3.
60. Lane PA, Hathaway WE. Medical progress: Vitamin K in infancy. *J Pediatr* 1985 ; 106 : 351-9.
61. Von Kries R, Gobel U. Oral vitamin K prophylaxis and late haemorrhagic disease of the newborn. *Lancet* 1994 ; 343 : 352. (Lett)
62. Ekelund H. Late hemorrhagic disease in Sweden 1987-89. *acta Paediatr Scand* 1991 ; 80 : 966-8.
63. Loughnan PM, McDougall PN. The efficacy of oral vitamin K1: Implications for future prophylaxis to prevent haemorrhagic disease of newborn. *J Paediatric Child Health* 1993, 29: 171 – 6.
64. Jrgensen FS, Felding P, Vinther S, Anderson GE. Vitamin K to neonates peroral versus intramuscular administration. *Acta PaediatrScand* 1991; 80 : 304-7.
65. Hathaway WE, Isarangkura PB, Mahasandana C et al. Comparison of oral and parenteral vitamin K prophylaxis for prevention of late hemorrhagic disease of the newborn. *J Pediatr* 1991; 119 : 461-4.
66. Von Kries R Vitamin K prophylaxis – A useful public health measure? *paediatr Perinat Epidemiol* 1992 ; 6 : 7-13
67. Clark FI, James EJO. Twenty – seven years of experience with oral vitamin K1 therapy in neonates. *J Pediatr* 1995; 127: 301-4.
68. 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.
69. McNinch AW, Orme RL, Tripp JH. Hemorrhagic disease of the newborn returns. *Lancet* 1983; 1 : 1089-90.