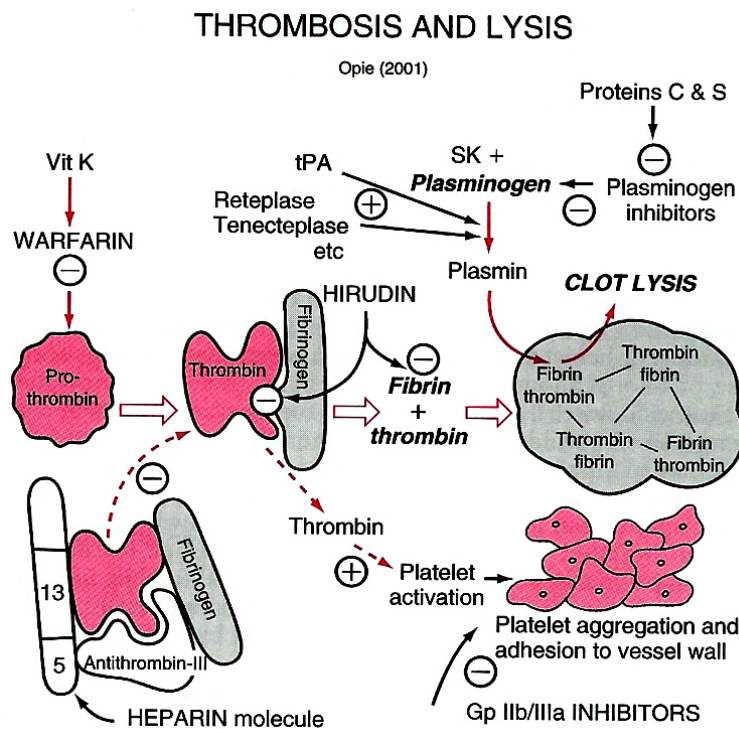


Médicaments anti-thrombotiques



&

Médicaments anti-hémorragiques

1

Hémostase = arrêt de la perte de sang à partir d'un vaisseau endommagé
(→ vasoconstriction, adhésion et activation PLT et formation de fibrine)

Thrombose = formation d'un caillot en absence de saignement

- **altération du flux sg** (stase veineuse en cas d'immobilisation; fibrillation auriculaire)
→ activation coagulation (>< élimination hépatique des fact. coag activés)
lq mécanisme dépassé → thrombus (rouge (veineux))

- **lésions de l'endothélium (artériel)** (artériosclérose)
→ perte de la barrière anti-thrombogène
→ adhésion PLT (thrombus blanc)

Rappel: endothelium vasculaire normalement non-thrombogénique:
- héparan sulfate à sa surface (= cofacteur anti-thrombine III)
- synthèse de produits anti-thrombotiques: NO, PGI2, tPA, adénosine

- **hypercoagulabilité** : déficience congénitale (= thrombophilie)
ou acquise (maladies hép., contraceptifs, THS, fin de grossesse)

Embole = rupture du thrombus, déplacement et arrêt dans un vaisseau
→ vital si poumon, cerveau, coeur.

2

Troubles de la coagulation

Données de prévalence en Belgique

– Hémophilie A (facteur VIII)	1/10.000 (1/5000 garçons)
– Hémophilie B (facteur IX)	1/25.000
– Hémophilie C (facteur XI)	1/100.000
– Patients sous AVK	100.000
– Thrombose veineuse profonde	15.000

3

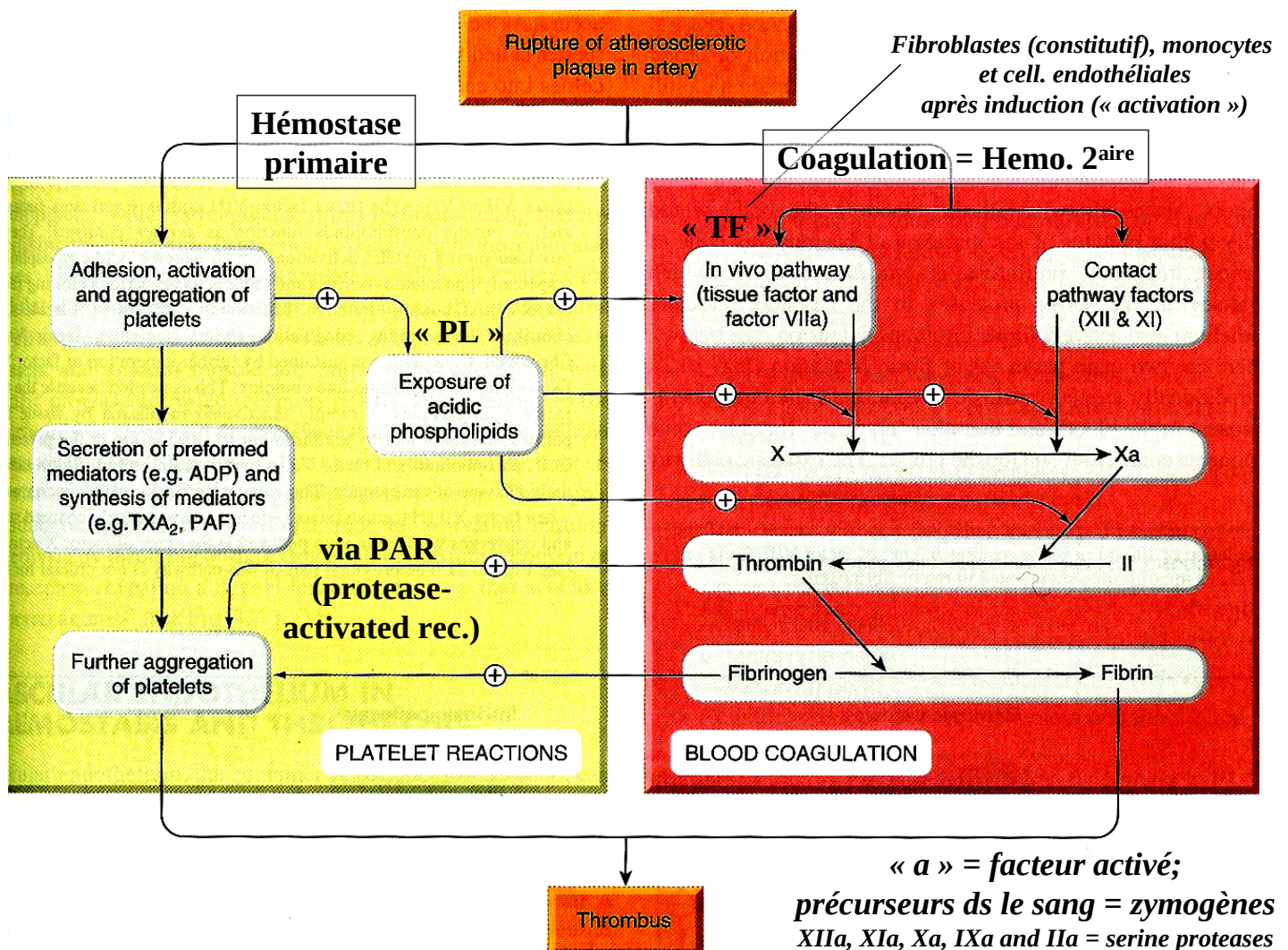
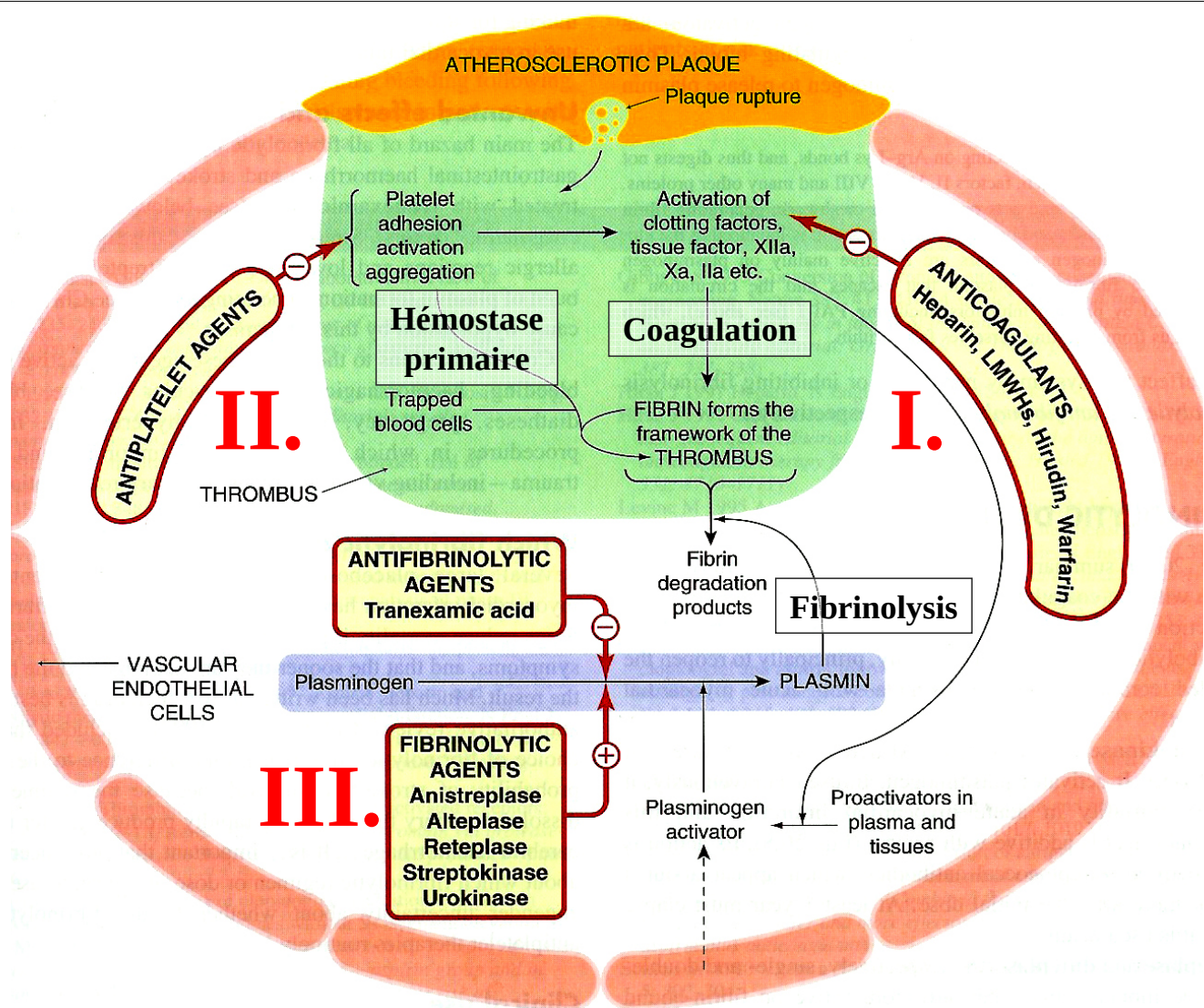
Médicaments anti-thrombotiques:

I. prévention de l'extension du processus thrombotique
par des **anticoagulants**

- d'action directe et rapide: héparines et molécules + récentes
- d'action indirecte, retardée et prolongée (antagonistes de la Vit. K)

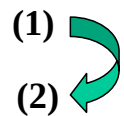
II. **agents anti-plaquettaires ou anti-agrégants**

III. dissolution des thrombi par des **agents fibrinolytiques**



I. Anti-coagulants

- (1) **Héparine** (action rapide et limitée)
- (2) **Antagonistes de la vitamine K** (action prolongée)
- (3) Inhibiteurs spécifiques de la thrombine
- (4) Inhibiteurs spécifiques du facteur Xa
- (5) Epoprosténol
- (6) Protéine C



Indications :

Traitement ET prévention secondaire de la thrombo-embolie veineuse

- thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire
 - chirurgie, circulation extracorporelle
 - immobilisation prolongée
 - fibrillation auriculaire (anti-vitK)
- angine instable, infarctus (héparine)

7

I. Anti-coagulants

(1) Héparines ou Anticoagulants injectables:

Héparines = familles de glycosaminoglycans (mucopolysaccharides)
- présente avec l'histamine dans les granules des cellules mastocytaires
- origine porcine

(dosage en unité d'activité plutôt que de masse, déterminé par rapport à un standard international)

- Héparine non-fractionnée
- Héparine de bas poids moléculaire (LMWH) : Fragmin, Clexane, Fraxiparine, Innohep

Mode d'action des héparines:

inhibition de la coagulation par activation de l'anti-thrombine III
(accélération d'un facteur 1000 de la neutralisation
de l'activité sérine protéase des fact. coag.)



*glycoprotéine circulante, principal inhibiteur de la coagulation
nécessaire pour réguler l'hémostase physiologique
(en + de l'action anti-thrombogène de l'endothélium)*

8

I. Anti-coagulants

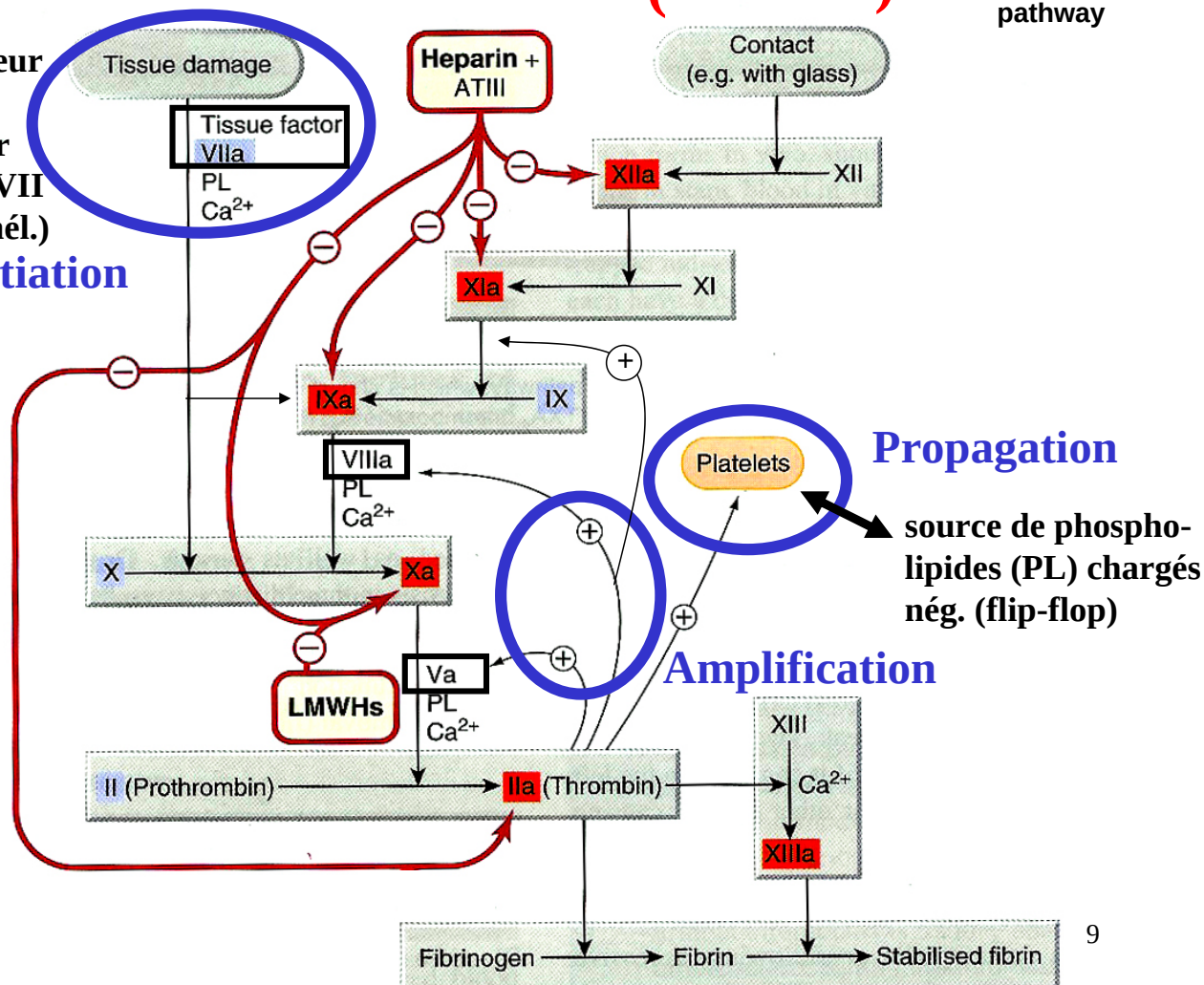
TF ou facteur tissulaire
= récepteur pour fact. VII (subendothél.)

Initiation

Extrinsic pathway

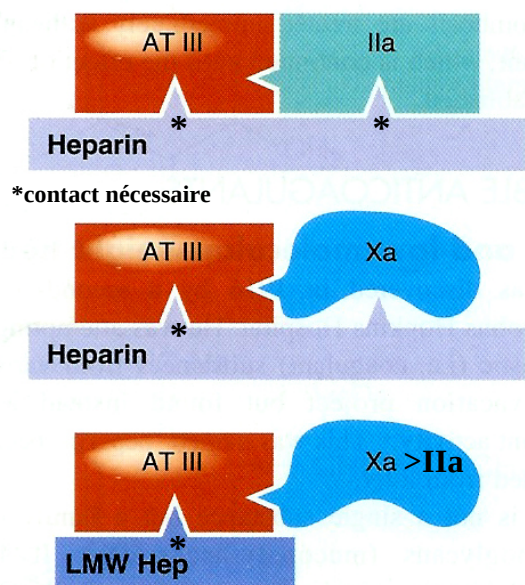
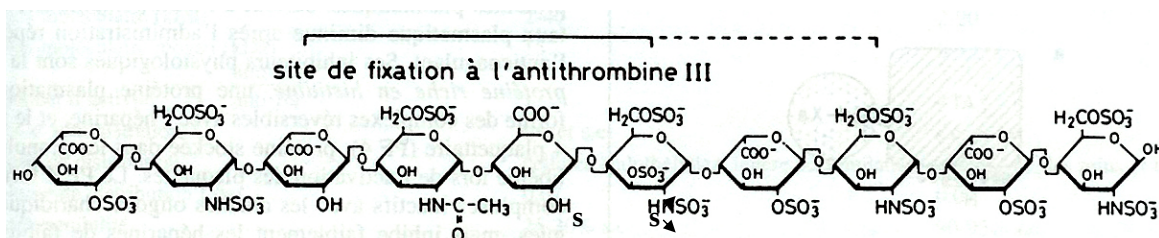
Intrinsic pathway

= Amplification pathway



I. Anti-coagulants

9



Héparine non-fractionnée:

- pds moyen 15 kDa (entre 4 et 40 kDa)
- activité anti-IIa, anti-Xa, ...
- effets sur les PLT (thrombocytopénie)

Héparine de bas poids moléculaire:

- <18 résidus sacch.(5kDa)
- faible activité anti-thrombine
- forte activité anti-Xa

Pentasaccharide ou anti-Xa

- anti-Xa spécifique (1.7 kDa)

10

I. Anti-coagulants

Pharmacocinétique :

	Héparines non fractionnées	Héparines de faible poids moléculaire
Poids moléculaire (kDa)	2-40	2-20
Poids moléculaire moyen (kDa)	15	6
Quotient d'activité anti-Xa anti-IIa	1	4
Voie d'administration	i.v. et s.c.	s.c. et i.v.
Tissus de distribution	cellules endothéliales, légère accumulation dans le foie, les reins et la rate	
Volume de distribution L/kg	0.07	0.07
Biodisponibilité	25-30% s.c.	90-95% s.c.
Liaison aux protéines plasmatiques	modérée	modérée
Pics de concentration plasmatique	s.c. 2-3 h	s.c. 3-4 h
Concentrations plasmatiques:		
- thérapeutiques	0.2 à 0.3 UI/ml	0.6-1.0 U anti-Xa/ml
- prophylactiques	0.05 UI/ml	0.2-0.3 U anti-Xa/ml
- hémorragipares	> 1 UI/ml	?
Biotransformation	mal connue; légère dégradation dans le foie (héparinase) et les reins	
Métabolites et excrétion	faible excrétion d'urohéparines inactives dans l'urine après l'administration de fortes doses	
1/2 vie d'élimination (phase β):		
- doses thérapeutiques	90 min	3-5 h (act. anti-Xa) 30-60 min (act. anti-IIa)
- doses prophylactiques	60 min	2-3 h

3x/jour s.c.

1x/jour s.c.

mais !! posologie = fct (affection + patient)

Effets secondaires (aussi C.I.) :

- **Hémorragie** (requiert arrêt du traitement + évent. protamine ... en proportion)
- **Thrombocytopénie** (Ac anti-héparine précipitant avec plaquettes fixées à l'héparine): rare mais sérieux (moins fréquent avec LMWH)
- **Ostéoporose**, hypoaldostéronisme (**hyperkaliémie**), hypersensibilité

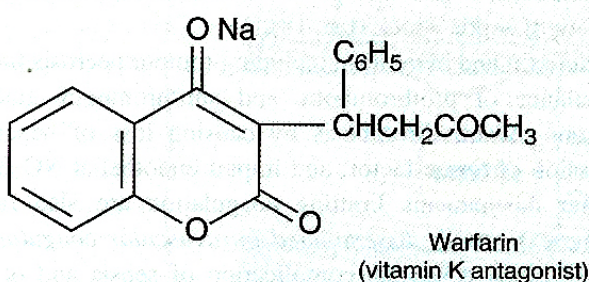
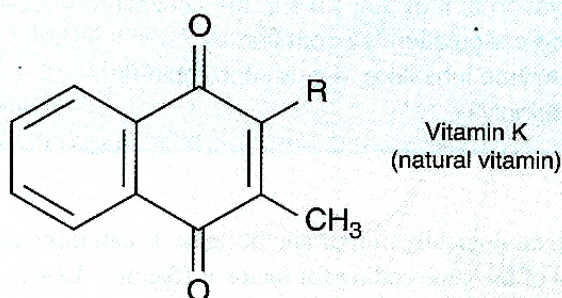
11

I. Anti-coagulants

(2) Anti-coagulants oraux ou Antagonistes de la Vitamine K

Mode d'action:

inhibition compétitive de la vit. K



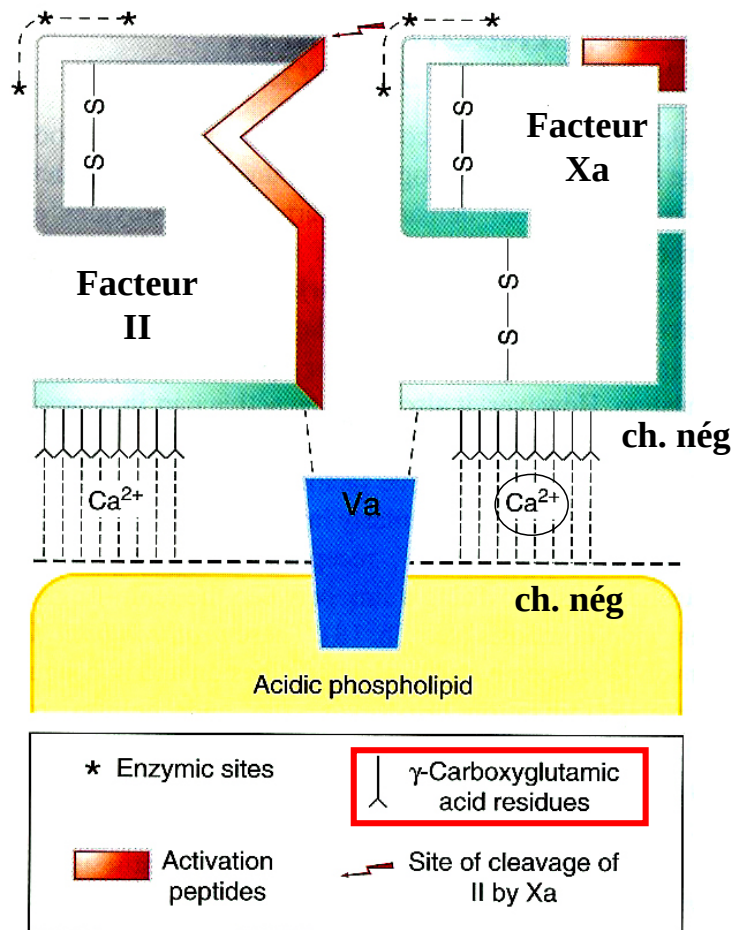
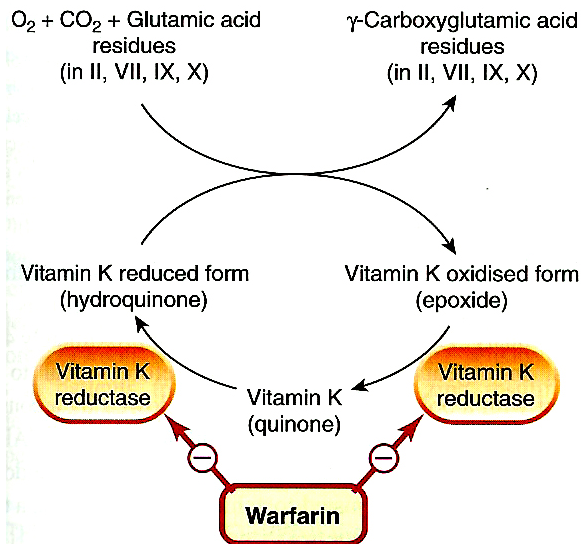
Vit. K (liposoluble)

- ✓ K₁ (plantes)
- ✓ K₂ (bactéries intestinales)
- ✓ K₃ (synthèse chimique)

essentielle pour la formation des facteurs II, VII, IX et X (= glycoprotéines avec plusieurs résidus γ -carboxyglutamiques)

12

La vit. K active dans le foie la fixation des groupements carboxyles sur les résidus glutamiques des facteurs II, VII, IX et X.



I. Anti-coagulants

Pharmacocinétique:

- absorption à partir du tractus GI → per os
- fortement lié à l'albumine
- **délai nécessaire pour développer les effets**
 - tps nécessaire à la dégradation des Gla (γ-carboxylated glutamic acid)
demi-vies: VII (6h) < IX < X < II (60h)
 - pour une dose unique → min. 12-16h, max. 48h, durée 4-5 jours
- métabolisation hépatique
- traverse la barrière placentaire:
 - tératogène et risque hémorragique intracrânien du bébé à la naissance
- posologie: « ni trop, ni trop peu » → ajustement individuel
 - Mesure du PT (« prothrombin time »), comparaison à une population saine et normalisation (INR ou international normalized ratio, généralement entre 2 et 3)
- $t_{1/2}$: acenocoumarol (8h) < warfarine (20-60h) < phenprocoumon (140-160h)
 - Sintrom Marevan Marcoumar

Effets secondaires: **hémorragie** [$>$ vit. K1 p.o. et évent. inject. facteurs coag],
nécrose hémorragique de la peau en début de traitement et chute de cheveux

Contre-indication: **grossesse**, hypersensibilité, insuff. hépatique sévère

Prudence si: risques hémorragiques (ulcères, varices)

!! Potentialisation des effets des anti-coagulants oraux !!

- maladies hépatiques et métabolisme actif tq fièvre: interférence avec synthèse des facteurs de coag. (plus rapidement dégradés)
- médicaments qui inhibent le métabolisme hépatique:
cimétidine, chloramphénicol, amiodarone, ...
- médicaments anti-plaquettaires: **AINS**
- médicaments qui déplacent la warfarine de sa liaison à l'albumine: **AINS**
- médicaments qui inhibent la réduction de la vit. K: **céphalosporine**
- médicaments qui diminuent la disponibilité de la vit. K: **antibiotiques à large spectre** détruisant la vit. K₂ produite par la flore intestinale
- ...

!! Diminution des effets des anti-coagulants oraux !!

- inducteurs hépatiques cyt. P450 (**rifampicine**),
- inhibition de l'absorption intestinale (**colestyramine, anti-acides**)
- consommation de légumes verts riches en vit. K₁
- ...

15

I. Anti-coagulants

Autres Anticoagulants ((1) Héparines; (2) Antag. Vit. K))

(3) Inhibiteurs spécifiques de la thrombine (indép. de ATIII)

[**Lépirudine**] i.v.; en cas de thrombopénie induite par l'héparine

[**Bivalirudine**] i.v.; en cas d'angioplastie

[**Dabigatran**] **per os**, prodrogue, inhibiteur compétitif et réversible de la thrombine, prévention des thromboembolies veineuses post-chirurgie (hanche, genou)

risque d'hémorragie associé
à ces autres anticoagulants

(4) Inhibiteurs spécifiques du facteur Xa

[**Fondaparinux**] **inj. sous-cut.**; Prévention de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire en cas de chirurgie orthopédique majeure. Infarctus et Angor instable.

Administration sous-cutanée mais demi-vie = 17-20h → 1 inj. s.c./jour

[**Rivaroxaban**] **per os**; prévention de la thrombose veineuse lq chirurgie.

Apixaban dans la FA : plus efficace et plus sûr que les AVK (2011)

Après RELY avec le dabigatran et ROCKET-AF avec le rivaroxaban, ARISTOTLE est la troisième grande étude comparant, dans la fibrillation auriculaire (FA), le traitement de référence par antivitamines K (AVK) à un nouvel anticoagulant, en l'occurrence l'apixaban, un inhibiteur direct actif per os du facteur Xa ne nécessitant pas de contrôle biologique. L'apixaban est apparu supérieur sur le critère 1° (AVC et embolie) et sur les saignements majeurs.

16

I. Anti-coagulants

II. Anti-plaquettaires ou Anti-agrégants

(1) Aspirine (AAS)

300 mg (phase aiguë)

+ si post-infarctus: 160 mg par jour (1 mois)

ensuite: 75-100 mg/jour (prévention sec.)

(2) Thiénopyridine

[Clopidogrel]

[Ticlopidine]

(3) Dipyridamole

[dipyridamole]

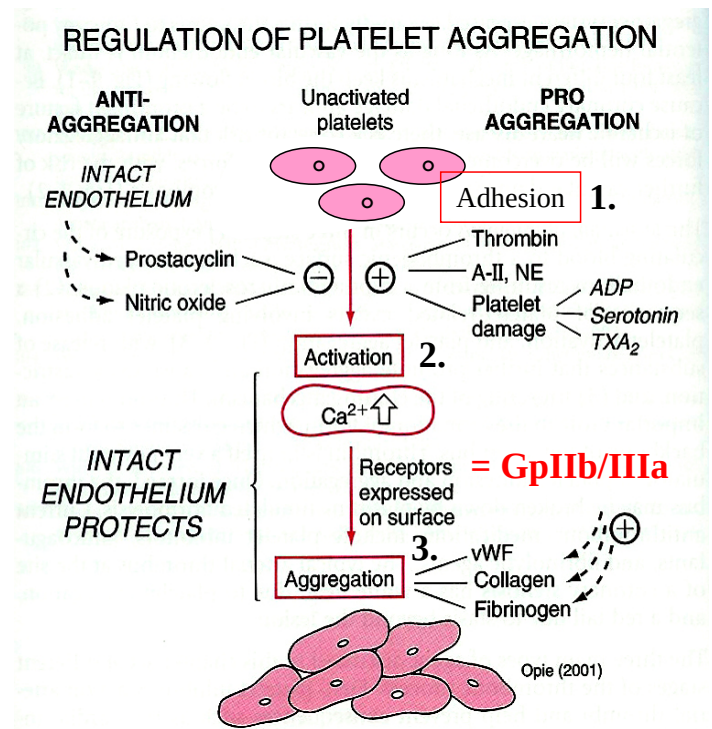
Persantine + génériques

(4) Antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa

[abciximab]

[eptifibatide]

[tirofiban]



17

II. Anti-plaquettaires ou Anti-agrégants

PLATELET INHIBITORS

1. Adhesion:

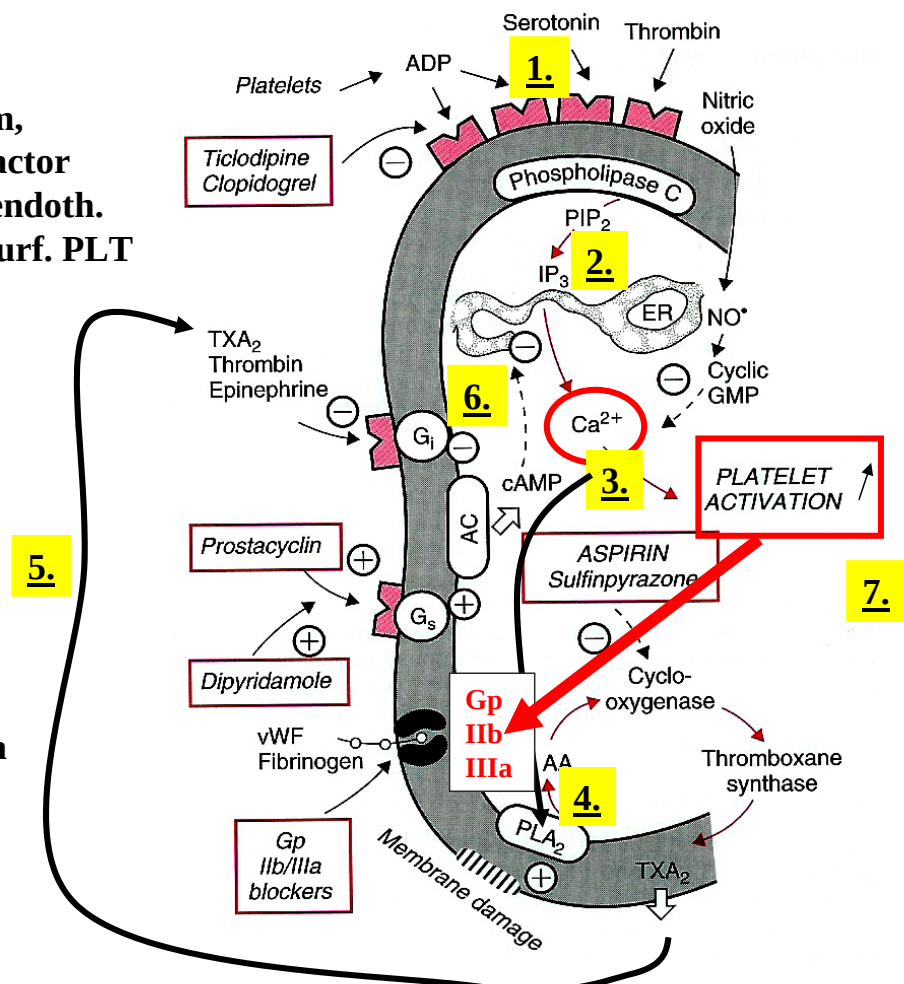
si altération de l'endothélium,
liaison via von Willebrand factor
entre macromolécules sous-endoth.
et glycoprotéine Gp Ib à la surf. PLT

2. Activation (ci-contre):

cascades auto-entraînantes
et redondantes

3. Agrégation:

activation par de nombreux
agonistes conduisant à
l'expression de la GpIIb/IIIa
à la surf. PLT
→ liaison au fibrinogène
assurant une trame pour
agrég. PLT



II. Anti-plaquettaires ou Anti-agrégants

(1) Aspirine = inhibiteur COX-1:

- \ TXA2 pro-agrégant (PLT)
pas de récupération avant 7-10 jours (pas de néosynthèse dans les plaquettes qui sont sans noyaux!)
- \ PGI2 anti-agrégant (endothélium)
 - possibilité de synthèse de nouvelles enzymes
 - métabolisme hépatique de l'aspirine réduisant la dose efficace par rapport aux PLT exposées à l'aspirine dès la veine porte

Indications:

- infarctus aigu, angor instable et AVC
- prévention secondaire des affections thrombo-emboliques
- prévention 1^{aire} : >50 ans avec risque thrombo-embolique élevé
[HTA, hyperchol., tabagisme, antécédents familiaux d'infarctus, (diabète),]

C.I. (... et effets indésirables): hémorragie, ulcère, allergie

19

II. Anti-plaquettaires ou Anti-agrégants

(2) Thiénopyridines :

= inhibiteurs de la liaison de l'ADP à son récepteur PLT

Clopidogrel /Prasugrel/Ticlopidine

- autre cible que l'aspirine → effets additifs (démonstré pour Clopidogrel)
- effets 2° : toxicité hématologique, neutropénie (surtout pour Ticlo.
→ limitation dans la durée du traitement), purpura, hémorragies (surtout Prasugrel)
- clopidogrel: métabolite actif via CYP2C19, attention avec IPP

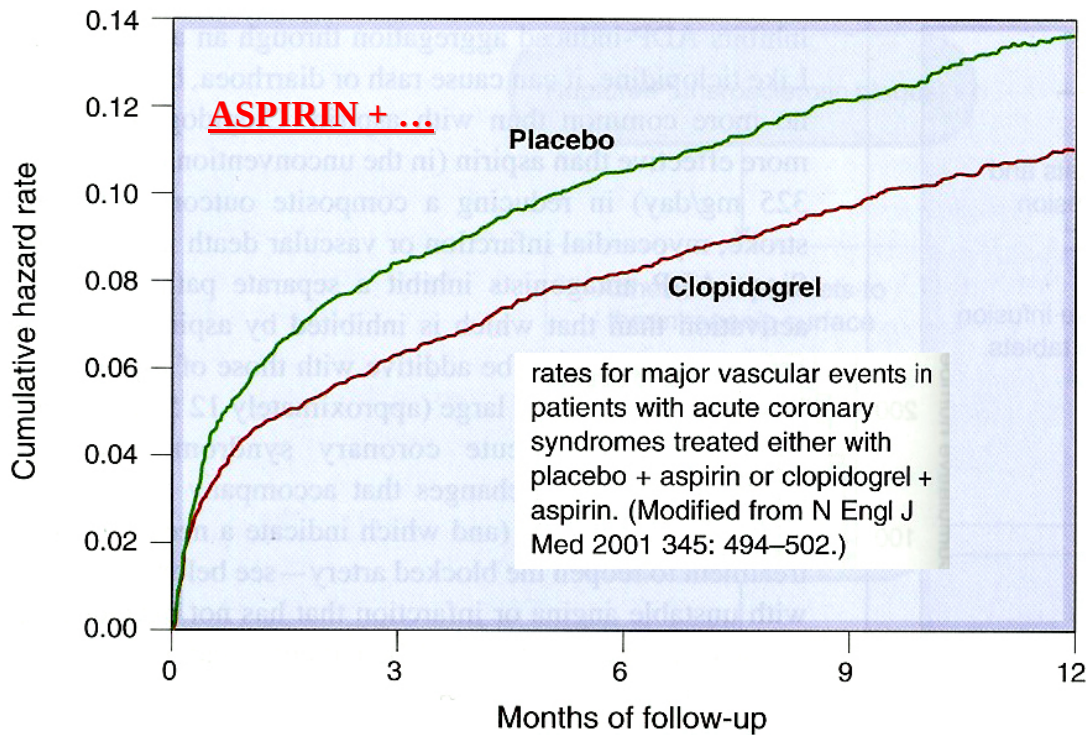
Indications

- Clopidogrel: prévention des affections thrombo-emboliques artérielles après infarctus, AVC ou artériopathie périphérique (chez les patients pour lesquels l'aspirine est contre-indiquée ou n'est pas supportée, ou chez lesquels un accident thrombo-embolique est survenu sous aspirine)
- Clopidogrel/Prasugrel:syndrome coronarien aigu (= infarctus/Angor instable), en association avec l'aspirine
- Ticlopidine: angioplastie coronaire ou périphérique, hémodialyse.

20

II. Anti-plaquettaires ou Anti-agrégants

NEJM 2001: in Patients with Acute Coronary Syndromes



NEJM 2006: CHARISMA study. Clopidogrel + AAS pas plus efficace que AAS seul pour réduire l'incidence d'infarctus/AVC et mortalité (= prév. primaire) sauf sous-groupe de patients avec un historique d'infarctus, d'AVC ou de maladies artérielles périphériques symptomatiques (= prév. sec)! 21

II. Anti-plaquettaires ou Anti-agrégants

(3) Dipyridamole « Persantine » :

Hypothèse: inhibiteur de la captation de l'adénosine par les GR
→ élévation conc. plasmatique → activ. Ad. Cycl. PLT
→ effet inhibiteur sur l'activation Ca^{2+} -dép. PLT
(en plus, effet inhibiteur des phosphodiésterases PLT)

Indication :

- efficacité peu démontrée
- prévention secondaire (AVC majeur)
ESPS-2 & ESPRIT trials: diminution du risque avec combinaison AAS/dipyridamole (>AAS seul)

Effets indésirables :

- Hémorragies
- Troubles gastro-intestinaux.
- Céphalées.
- Hypotension.

(4) Antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa

- [abciximab] = anticorps monoclonal (fragment Fab) dirigé contre le réc. GPIIb/IIIa

- [eptifibatide]
- [tirofiban]

= peptides cycliques
ou peptido-mimétiques
Cfr séquence RGD
commune aux ligands
du réc. GPIIb/IIIa

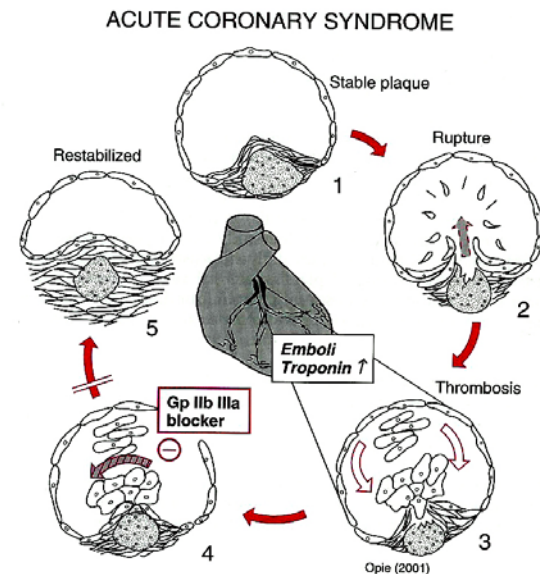


FIGURE 9-6 Proposed role of platelets and Gp IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. The sequence starts with rupture of the plaque, thrombosis, platelet activation and aggregation (Fig. 9-2), followed by eventual restitution of the vascular endothelium, and a larger plaque. Note that there is no complete coronary occlusion as would be the case in acute myocardial infarction. Hypothetically, microembolization down the coronaries leads to release of troponin, the marker for high risk (Fig. 10-1).

II. Anti-plaquettaires ou Anti-agrégants

TABLE 9-1 Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Antagonists: Key Pharmacologic Properties

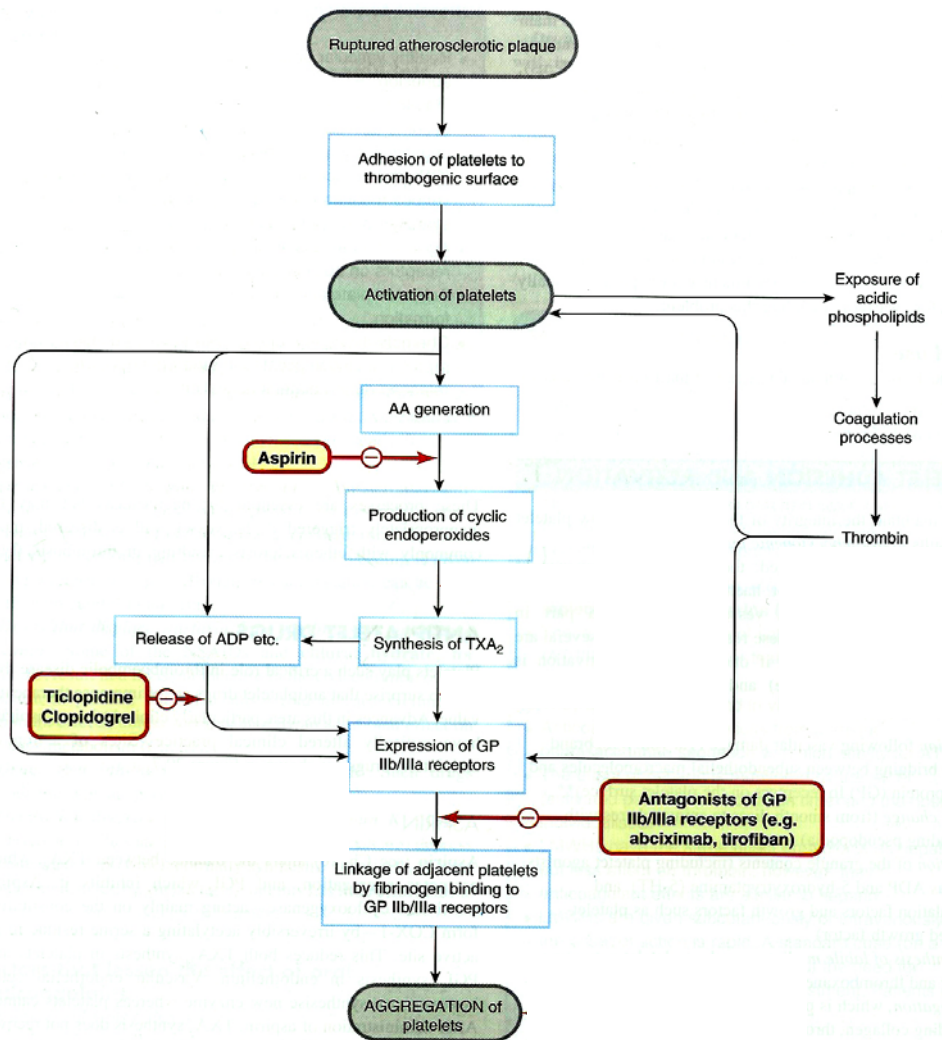
Compound and Indications	Supporting Trials	Pharmacokinetics	Doses (All with Aspirin and Heparin)*	Special Points	Side Effects and Contraindications
Abciximab Percutaneous interventions (PCI)	CAPTURE EPIC EPILOG EPISTENT	Monoclonal antibody. High affinity to platelet receptor (low K_D); 67% bound to receptor; plasma $t_{1/2}$ 10–30 min; remains platelet-bound in circulation up to 15 days with some residual activity.	0.25 mg/kg bolus 10–60 min before PCI, then 0.125 µg/min up to max of 10 µg over 12 h, up to 24 h if ACS with planned PCI.	Keep vials cold (not frozen); filter bolus injection before use; use in-line filter for infusion; discard vial after use.	Bleeding: most contraindications relate to risk of bleeding. Extra care at puncture sites. Thrombocytopenia (<100,000/µl) in 4.5% with standard dose heparin vs. 2.1% in placebo + heparin. Caution: Platelet count before starting, 2–4 h after bolus and 24 h before discharge of patient. Hypersensitivity: rare
Eptifibatide Percutaneous interventions (PCI) Non-ST-elevation acute coronary syndromes (ACS)	IMPACT-II PURSUIT ESPRIT [†]	Cyclic heptapeptide. Lower receptor affinity than others; plasma $t_{1/2}$ 2–3 h; renal clearance 50%.	180 µg/kg bolus, then 2 µg/kg/min up to 72 h; reduce dose to 0.5 µg/kg/min at time of PCI, then for 20–24 h post-PCI; if no prior ACS but PCI, 180 µg/kg bolus, then 0.5 µg/kg/min; repeat bolus after 10 min. [†]	Store vials at 2°–8° C, but can keep at room temperature up to 2 months.	Bleeding: as above. Renal disease: Contraindicated if serum creatinine >4 mg/dl. If serum creatinine 2–4 mg/dl, reduce dose to 135 µg/kg bolus, then 0.5 µg/kg/min. No excess thrombocytopenia is claimed in package insert, but real risk probably similar to other agents (see text).
Tirofiban Non-ST-elevation acute coronary syndromes (ACS)	PRISM PRISM-Plus RESTORE	Peptidomimetic nonpeptide. Intermediate affinity for receptor, closer to abciximab; hence 35% unbound in circulation; renal (65%) and fecal (25%) clearance.	Two-stage infusion: 0.4 µg/kg/min for 30 min, then 0.1 µg/kg/min up to 48 h.	Store vials at room temperature, 25° C or 77° F protected from light (easiest to store).	Bleeding: as above. Renal disease: ↓ dose if creatinine clearance <30 ml/min. Thrombocytopenia: 1.5% vs 0.6% heparin alone. Order platelet count before (contraindicated if count <150,000/µl) and 6 h after initial dose, then daily; stop if platelets <90,000/µl.

Indications:

- Situations aiguës t.q. angioplastie coronarienne, angor instable résistant au traitement conventionnel et infarctus du myocarde
- toujours en association avec aspirine et héparine

Effets indésirables :

- Hémorragies et thrombopénie.
- Rares réactions d'hypersensibilité.



25

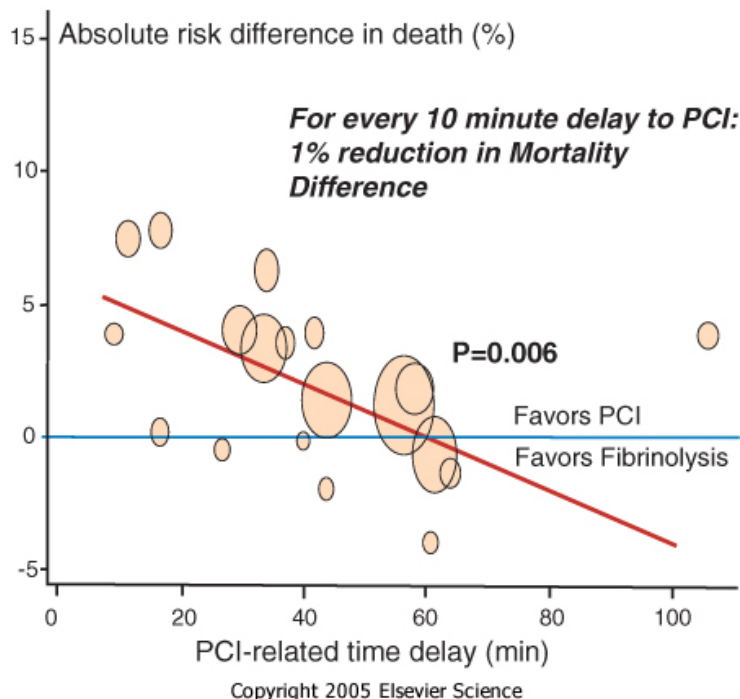
II. Anti-plaquettaires ou Anti-agrégants

III. Agents fibrinolytiques ou thrombolytiques:

« Golden first hour »: Si angioplastie → forte réduction de la mortalité au-delà mais <2-3h : thrombolytiques > angioplastie

- (1) [**altéplase**]
(activateur tissulaire recombinant du plasminogène, rt-PA)
- (2) [**urokinase**]
- (3) [**ténecteplase**]
(activateur tissulaire modifié du plasminogène, TNK-tPA)
- (4) [**réteplase**]

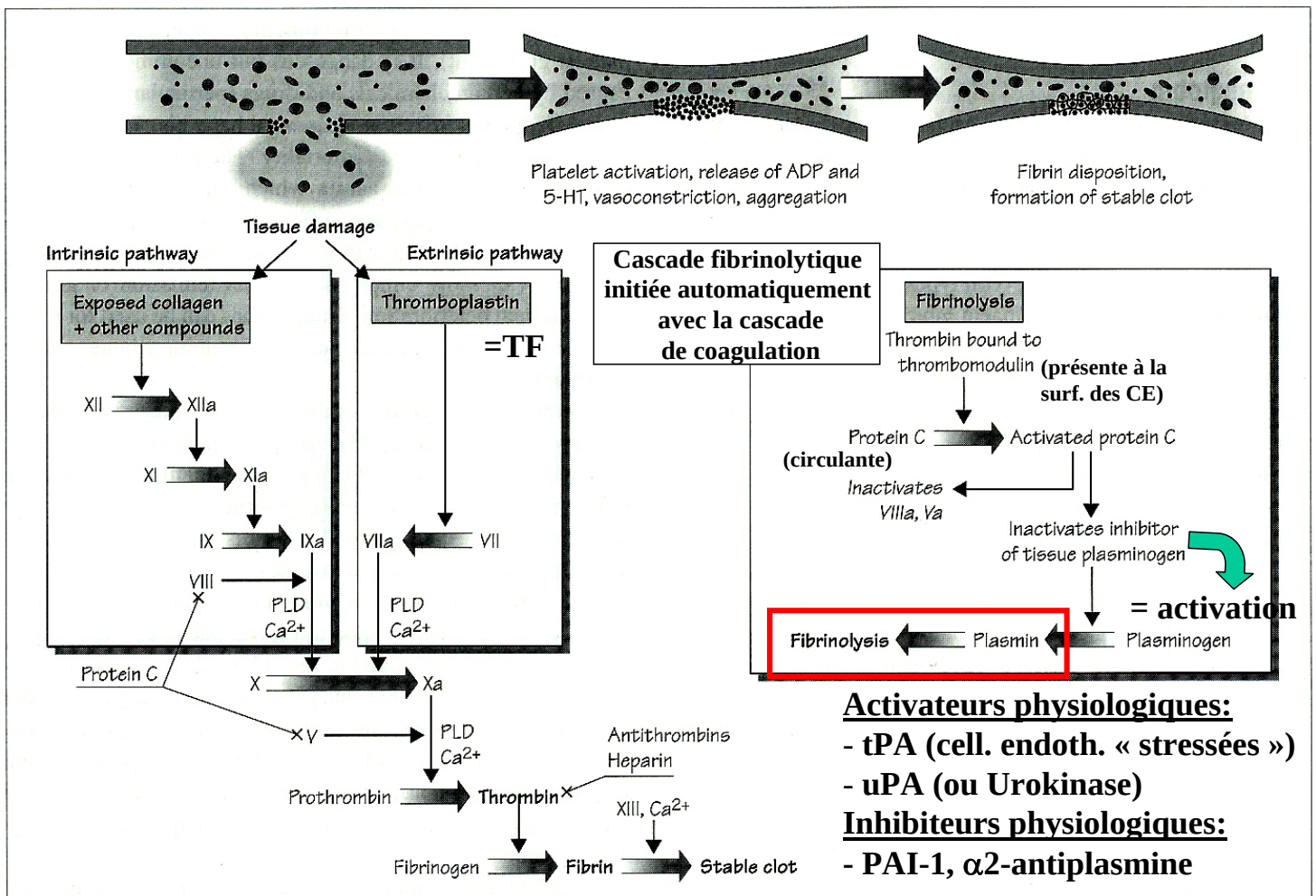
TIMING OF PCI VS LYSIS



26

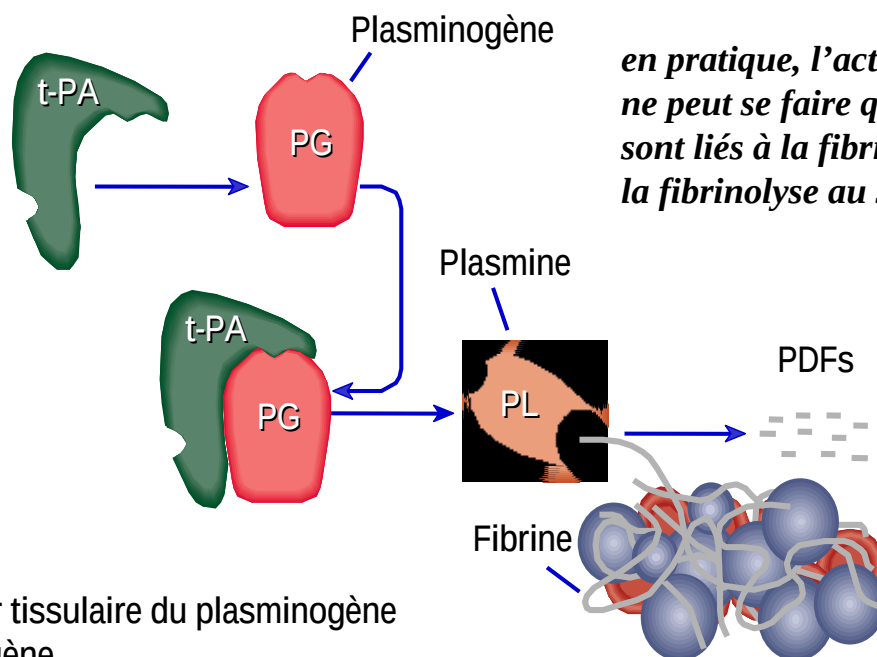
III. Agents fibrinolytiques ou thrombolytiques:

PCI = percutaneous coronary intervention (angioplastie)



III. Agents fibrinolytiques ou thrombolytiques:

Fibrinolyse



en pratique, l'activation du PG ne peut se faire que si PG et tPA sont liés à la fibrine (limitant ainsi la fibrinolyse au seul caillot)

tPA = activateur tissulaire du plasminogène
PG = plasminogène
PDFs = produits de dégradation de la fibrine

III. Agents fibrinolytiques ou thrombolytiques:

TABLE 9–2 Characteristics of Fibrinolytic Agents

	Streptokinase	Alteplase (tPA)	Reteplase	Tenecteplase
Fibrin selective	No	Yes	Yes	Yes
Plasminogen binding	Indirect	Direct	Direct	Direct
Duration of infusion (min)	60	90	10 + 10	5–10 s
* Half-life (min)	23	<5	13–16	20–24
Fibrinogen breakdown	4+	1–2+	Not known	4–15%
Early heparin	Probably yes	Yes	Yes	Yes
Hypotension	Yes	No	No	No
* Allergic reactions	1–4%	<0.2%	No	<1%
* Approximate cost/dose	\$680/1.5 MU	\$2750/100 mg	\$2750 per kit	\$2640/50 mg vial
TIMI reflow grade 3, 90 min, %	32 ⁸⁷	45*–54 ⁸⁷	60*	= tPA [†] 54–66
TIMI reflow 2–3				
At 90 min, %	53 ¹⁰⁴ –65 ¹⁷²	81 ⁸⁷ –88 ¹⁷⁷	83*	No data
At 2–3 h, %	70 ⁷⁹ –73 ⁸⁷	73 ⁷⁹ –80 (PI)	No data	No data
At 24 h, %	81 ¹⁰⁴ –88 ¹⁷²	78 ¹⁵⁷ –89 (PI)	No data	No data

29

III. Agents fibrinolytiques ou thrombolytiques:

TABLE 9–4 Side Effects of Streptokinase, Alteplase, and Tenecteplase in the GUSTO-I and ASSENT-2 Trials

	Streptokinase (GUSTO) ⁸⁷	Alteplase (GUSTO) ⁸⁷	Alteplase (ASSENT-2) ¹⁴	Tenecteplase (ASSENT-2) ¹⁴
Patient numbers	10,410	10,396	8,461	8,488
Mortality at 30 days	7.4%	6.3% [†]	6.2%	6.2%
Overall stroke	1.40%	1.55%	1.66%	1.78%
Hemorrhagic stroke*	0.54%	0.72% [†]	0.93%	0.94%
Major bleeds	6.3% [†]	5.4%	5.9%	4.7% [†]
Allergic reactions	5.8% [†]	1.6%	0.2% (Ana)	0.1% (Ana)
Hypotension	12.5%	10.1%	16.1%	15.9%

All three agents were used in conjunction with intravenous heparin. In patients with streptokinase and no risk factors, the probability of stroke is 0.3%. In patients with alteplase and three risk factors, the probability is >3%.

*For risk factors, see Simoons et al.¹⁹⁶

[†]Significant difference.

Ana = Anaphylaxis.

III. Agents fibrinolytiques ou thrombolytiques:

Indications des agents fibrinolytiques:

- infarctus aigu du myocarde (dans les 12 heures)
- embolie pulmonaire avec répercussions hémodynamiques graves
- occlusion artérielle périphérique aiguë
(administration intra-artérielle)
- éventuellement, thrombose veineuse profonde étendue

Effets indésirables

- Hémorragie et risques d'AVC associés
- pour la streptokinase: réactions allergiques

Contre-indications:

- chirurgie <10 jours; biopsie <7 j.; injection i.m.<2 j.
- ulcères, anomalie de l'hémostase
- antécédent AVC, hypertension >18/11, âge >70 ans

31

III. Agents fibrinolytiques ou thrombolytiques:

Médicaments anti-hémorragiques

I. Facteurs de coagulation

- ✓ indiqués pour traiter les états hémorragiques liés à leur carence.
- ✓ avec les dérivés du sang, risque de transmission d'infections.

II. Protamine (protéine cationique, origine sperme de saumon)

- ✓ antidote de l'héparine: 10 mg de protamine neutralisent env. 1.000 UI d'héparine
- ✓ neutralisation - nécessitant généralement une seconde injection car durée d'action < hép.
- incomplète pour les LMWH
- ✓ effets 2°: réactions allergiques, hypotension et bradycardie.

III. Antifibrinolytiques : Acide tranexamique: (Exacyl)

- ✓ indiqué en cas de prostatectomie, d'amygdalectomie, d'extraction dentaire et en cas de ménorragies,
- ✓ Effets 2° gastro-intestinaux. En cas d'hémorragie au niveau des voies urinaires, un thrombus peut se former au niveau de l'uretère ou de la vessie.

32

IV. Vitamine K ou phytoménadione

(Konakion, Vitamon K)

✓ Hémorragie ou tendance hémorragique attribuée à un manque de facteurs du complexe prothrombine (II, VII, IX, X), résultant d'une activité vitaminique K insuffisante, par exemple en cas de traitement par des antagonistes de la vitamine K

✓ administration prophylactique de vitamine K 1 (phytoménadione) chez le nouveau-né, par voie orale ou intramusculaire, pour prévenir des hémorragies.

Les anti-vit K passent dans le lait. Dès lors, chez les nouveaux-nés nourris au sein, chez qui la vitamine K1 a été administrée par voie orale à la naissance, une administration ultérieure est recommandée.

Mais !! L'administration de vitamine K au nouveau-né et particulièrement au prématuré est susceptible de donner lieu à une hyperbilirubinémie et à un ictère nucléaire.