



**HAL**  
open science

# Les nouvelles propriétés thérapeutiques de la vitamine K

Laura Lambert

► **To cite this version:**

Laura Lambert. Les nouvelles propriétés thérapeutiques de la vitamine K. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01825863

**HAL Id: dumas-01825863**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01825863>**

Submitted on 28 Jun 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES  
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2018

## LES NOUVELLES PROPRIETES THERAPEUTIQUES DE LA VITAMINE K

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ÉTAT

Laura LAMBERT

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 26 juin 2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Mme le Docteur Diane GODIN-RIBUOT, Professeur à l'Université Grenoble Alpes

Membres :

Mme le Docteur Isabelle HININGER-FAVIER, Directrice de thèse, Maitre de Conférence à l'Université Grenoble Alpes

Mme le Docteur Cécile GRISOLLET, Pharmacienne d'officine

Mme le Docteur Elisabeth BORREL, Médecin Cardiologue à l'Hôpital Sud

Mme le Docteur Marion LEPELLEY, Pharmacienne au CRPV de Grenoble

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Christine DEMEILLIERS**

**Année 2017-2018**

**ENSEIGNANTS -CHERCHEURS**

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	DELPHINE	LAPM-UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	BENOIT	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	-
MCU	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	THEMAS TIMC-IMAG – UMR CNRS 5525
MCU	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2 – INSERM U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCU	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM
DCE	BOULADE	MARINE	SyMMES
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
DCE	BOUVET	RAPHAEL	HP2
MCU	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	IAB – CRI INSERM U823
MCU	CAVAILLES	PIERRE	LAPM – UMR 5163 CNRS
AHU	CHANOINE	SEBASTIEN	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	THEREX TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
DCE	COUCHET	MORGANE	LBFA
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM UMR 5063 CNRS
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG INSERM U1055
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI
PU	DROUET	EMMANUEL	UVHCI UMI 3265 EMBL CNRS
MCU	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042
MCU	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2- INSERM U1042

Mise à jour le 09/01/2018

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
PRCE	FITE	ANDREE	-
AHU	GARNAUD	CECILE	THEREX TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELLE	IBP-IBS UMI 3265 EMBL-CNRS
MCU	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	-
MCU	GROSSET	CATHERINE	DPM UMR 5063 CNRS
MCU	GUIEU	VALERIE	DPM UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG
MCU	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA
MCU	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	KRIVBOC	SERGE	LCBM IRTSV CEA
DCE	LE	CONG ANH KHANH	CERMA V
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	THEREX TIMC-IMAG
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	BFA INSERM U1055
DCE	MONTEMAGNO	CHRISTOPHE R	LRB
DCE	MOULIN	SOPHIE	HP2
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	
MCU	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR CNRS 5553
MCU	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	
MCU	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-
PU-PH	SEVE	MICHEL	IAB-CR INSERM – U823 IAB
MCU	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS

Mise à jour le 09/01/2018

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCU	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
DCE	TAHER	RALEB	IBS
MCU	TARBOURIECH	NICOLAS	UVHCI – UMR 3265 EMBL CNRS
MCU	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
DCE	VERNET	CELINE	CRI-IAB
DCE	VRAGNIAU	CHARLES	UVHCI
PU	WOUESSIDDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

-----

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire  
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection  
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
 CRI : Centre de Recherche INSERM  
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique  
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement  
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogenèse »  
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
 IAB : Institut Albert Bonniot,  
 IBS : Institut de Biologie Structurale  
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
 MAST : Maitre de Conférences Associé à Temps Partiel  
 MCU : Maitre de Conférences des Universités  
 MCU-PH : Maitre de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel  
 PRAG : Professeur Agrégé  
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement  
 PU : Professeur des Universités  
 PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers  
 SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé  
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation  
 UMR : Unité Mixte de Recherche  
 UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 09/01/2018

## Remerciements :

**A ma directrice de thèse, le Professeur Isabelle HININGER-FAVIER**, de m'avoir proposé ce sujet et de m'avoir encadrée tout au long de celui-ci. Merci pour votre patience et pour tout le temps consacré à ce travail. Je vous remercie sincèrement pour les conseils et les remarques constructives apportés au fil de la rédaction, qui ont été pour moi d'un précieux soutien.

**Au Professeur Diane GODIN-RIBUOT**, de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Veuillez trouver ici mes sincères remerciements et l'expression de toute ma reconnaissance.

**Au Docteur Marion LEPELLEY**, d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'y apporter vos compétences. Veuillez trouver ici mes sincères remerciements et toute ma reconnaissance.

**Au Docteur Elisabeth BORREL**, pour avoir accepté d'intégrer le jury de ma thèse. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance et mes sincères remerciements.

**Au Docteur Cécile GRISOLLET**, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, et pour m'avoir accompagnée vers l'autonomie dans l'exercice de ce métier ! Veuillez trouver ici mes sincères remerciements et toute ma reconnaissance.

**Aux équipes officielles** qui m'ont accueillie tout au long de mes études. C'est grâce à vous que j'ai pu évoluer sur le plan professionnel mais aussi personnel.

**A Mathilde et Estelle**, pour tous leurs précieux conseils donnés au cours de ma thèse.

\*\*\*\*\*

**A mes parents** : Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi durant toutes ces années, pour votre soutien, votre présence, et votre encouragement tout au long de ces années d'études et dans la réalisation de mes projets.

**A mes frères Florian, Geoffrey et Quentin**, merci pour votre bienveillance, votre aide, et pour tous les rires partagés ensemble !

**A Florent**, pour ton soutien et ton amour. Tu as toujours su trouver les mots justes pour me rassurer et m'encourager dans les moments difficiles. Merci d'être à mes côtés.

**A mes amis de la fac** : Auréliane, Mathilde, Estelle, Baptiste et Marie (Coste), Axelle, Quentin, Loïc, Ludo, Chaz', Cécile, Adeline, Charlotte... Merci pour toutes ces années d'études passées ensemble qui n'auraient pas été les mêmes sans vous !!

**A mes amis d'enfance** : Virginie, Débora, Camille, Oriane, pour tous ces moments de bonheur partagés.

*A tous ceux que je n'ai pas cités mais qui ont joué un rôle dans ma réussite.*

# Table des matières :

<b>INTRODUCTION :</b> .....	<b>11</b>
<b>PARTIE 1 - GENERALITES SUR LA VITAMINE K</b> .....	<b>13</b>
<b>1. La découverte de la Vitamine K</b> .....	<b>13</b>
<b>2. Nomenclature et structure de la Vitamine K</b> .....	<b>15</b>
2.1. Structure des vitamines K1, K2, K3 .....	16
2.2. Les formes actives de la vitamine K .....	18
<b>3. Vitamine K et coagulation</b> .....	<b>19</b>
3.1. Rôle de la vitamine K dans la coagulation.....	19
3.2. Cycle de la vitamine K et action des AVK .....	20
3.3. La $\gamma$ -carboxylase .....	21
3.4. Les protéines vitamine K dépendantes (PVKD).....	23
<b>4. Les sources de vitamines K</b> .....	<b>24</b>
4.1. Les sources alimentaires de vitamine K .....	24
4.2. Le microbiote intestinal, source de ménaquinones .....	26
4.3. Biodisponibilité et Métabolisme .....	27
4.3.1. Métabolisme des vitamines K .....	27
4.3.2. Biodisponibilité.....	29
4.3.3. Répartition tissulaire des vitamines K .....	30
<b>5. Utilisation thérapeutique de la vitamine K dans les hémorragies</b> .....	<b>31</b>
5.1. Règlements de la supplémentation en vitamine K1 en France .....	31
5.2. Besoins et Références nutritionnelles de la vitamine K .....	32
5.3. Utilité thérapeutique de la supplémentation en vitamine K .....	34
5.3.1. Indications de la supplémentation en vitamine K1 chez le nourrisson : La maladie hémorragique du nourrisson .....	34
5.3.2. Indications de la supplémentation en vitamine K1 chez l'adulte .....	36
5.3.3. Besoins en vitamine K2 .....	37
5.3.4. La vitamine K3 : des propriétés thérapeutiques abandonnées.....	38
<b>6. Les Anti-vitamines K</b> .....	<b>38</b>
6.1. Les antivitamines K disponibles en France .....	38
6.2. La consommation des médicaments anti-vitamine-K en France et dans le monde .....	40
6.3. Indication des traitements anti-vitamines K .....	41
6.4. Suivi des médicaments AVK .....	42
6.5. Alimentation des patients sous AVK .....	43
6.6. Place des Anticoagulants Oraux Directs (AOD) dans la prévention de l'obstruction des vaisseaux .....	44
6.7. L'impact différent des AVK selon les tissus .....	45
<b>PARTIE 2 - LES NOUVELLES PROPRIETES THERAPEUTIQUES DE LA VITAMINE K</b> .....	<b>47</b>
<b>1. Rôle de la vitamine K dans la santé osseuse</b> .....	<b>47</b>
1.1. Physiologie du renouvellement osseux .....	47
1.2. Vitamine K et métabolisme osseux .....	48
1.3. La Protéine Gla de la Matrice (MGP) .....	49
1.4. Relation entre vitamine K, ostéocalcine et santé osseuse .....	49



1.4.1.	Apport alimentaire en vitamine K et statut osseux.....	52
1.4.2.	Les études interventionnelles utilisant la vitamine K2.....	56
1.4.3.	Etudes expérimentales.....	62
<b>2.</b>	<b>Le rôle de la vitamine K dans la calcification vasculaire .....</b>	<b>67</b>
2.1.	La calcification vasculaire.....	67
2.1.1.	Généralités .....	67
2.1.2.	Mécanisme de la calcification vasculaire .....	68
2.2.	Relation entre les protéines Vitamine K Dépendantes et la calcification .....	72
2.2.1.	Caractéristiques générales de la protéine MGP et son rôle dans la calcification .....	72
2.2.2.	Mode d'action de la MGP sur BMP-2.....	75
2.2.3.	Un statut de biomarqueur non atteint pour la MGP .....	76
2.2.4.	La protéine Gas-6 : autre PVKD ayant un rôle dans la calcification artérielle .....	78
2.3.	Vitamine K et maladies cardiovasculaires.....	78
2.3.1.	Etudes expérimentales chez l'animal .....	78
2.3.2.	Etudes épidémiologiques .....	80
2.3.3.	Etudes interventionnelles .....	82
2.4.	Effet des AOD et des AVK dans la calcification artérielle chez les patients dialysés.....	84
<b>3.</b>	<b>Le rôle de la vitamine K dans l'arthrose .....</b>	<b>86</b>
3.1.	Le cartilage .....	86
3.1.1.	Définition et composition.....	86
3.1.2.	Physiopathologie de l'arthrose .....	86
3.2.	La vitamine K dans la prévention de la minéralisation des tissus mous .....	87
3.2.1.	Physiopathologie d'un tissu arthrosique.....	88
3.2.2.	Carboxylation de MGP dans le cartilage .....	89
3.2.3.	Complexe MGP-fetaine et inhibition de la calcification articulaire .....	89
<b>4.</b>	<b>Rôle du pharmacien d'officine dans le conseil de la vitamine K2 .....</b>	<b>93</b>
<b>CONCLUSION :</b> .....		<b>96</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE :</b> .....		<b>98</b>
<b>RÉSUMÉ :</b> .....		<b>111</b>

## **Index des tableaux :**

Tableau 1 : La nomenclature de la vitamine K d'après Suttie JW (2) .....	17
Tableau 2 : Les protéines vitamine K dépendantes d'après Omar Benzakour et al (11).....	24
Tableau 3 : Les sources alimentaires de la vitamine K d'après Booth Sarah L (15).....	26
Tableau 4 : Les références nutritionnelles de la vitamine K.....	33
Tableau 5 : Les différents schémas d'administration de la vitamine K1 chez les nouveaux-nés, d'après les recommandations de 2015 de la Société Française de Néonatalogie (37). .....	36
Tableau 6 : Antivitamines K et caractéristiques d'après Marlu R (6).....	39
Tableau 7 : Suivi de l'INR selon la Haute Autorité de Santé (HAS) (48).....	43
Tableau 8 : les AOD, d'après le cours de Marlu R (53) et Thériaque (54).....	44
Tableau 9 : Calcification de la média et de l'intima et conséquences d'après Veerle Persy et Patrick d'Haese (101) .....	68
Tableau 10 : Activité de la BMP-2 et état des vaisseaux chez des souris transgéniques MGP+/+ ou MGP/- n'exprimant pas l'ApoE d'après Schurgers et Yao (104,123). .....	75
Tableau 11 : Les différentes études analysant l'effet de la vitamine K sur l'arthrose.....	92
Tableau 12 : Conseils aux patients souhaitant suivre une supplémentation en vitamine K2 .....	95

## **Index des figures :**

Figure 1 : Modèle moléculaire de la ménadiolone d'après Suttie JW (2).....	16
Figure 2 : Modèle moléculaire de la Phylloquinone (Vitamine K1) d'après Suttie JW (2) .....	16
Figure 3 : Modèles moléculaires des vitamines MK-7 et MK-4 d'après Suttie JW (2) .....	18
Figure 4 : Modèle moléculaire de la vitamine K3 (menadiolone) d'après Suttie JW (2) .....	18
Figure 5 : Le cycle de la vitamine K d'après Siguret V (8).....	21
Figure 6 : Le site actif de la carboxylase d'après Jaspard E (9) .....	22
Figure 7 : Schéma représentant le transport, et l'absorption cellulaire des vitamines K1 et MK-7 selon Shearer (21).....	28
Figure 8 : Concentrations sériques de phylloquinone après administration orale de 1 mg de phylloquinone à des sujets à jeun d'après Gijsbers, Jie et Vermeer (24). .....	30
Figure 9 : Evolution annuelle d'utilisation (en %) des AOD et des AVK de 2007 à 2013, d'après l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (45) .....	40
Figure 10 : Effet de la supplémentation en phylloquinone sur le taux d'ostéocalcine sous-carboxylée (ucOC) chez des sujets jeunes et âgés, d'après NC Binkley et ses collaborateurs (74).....	51
Figure 11 : Corrélation entre l'incidence de la fracture de la hanche chez les femmes japonaises et la dépense financière par ménage pour le natto, d'après Kaneki M, Hedges SJ et al (88) .....	55
Figure 12 : Résultats des études évaluant l'effet de la supplémentation en ménaquinone sur l'incidence de fractures d'après Cockayne et al (91) .....	57
Figure 13 : Carboxylation de l'ostéocalcine par les vitamines K1 et MK-7 d'après Schurgers et ses collaborateurs (92) .....	59
Figure 14 : Pourcentage de fractures en fonction de la supplémentation en vitamine K et/ou du traitement par l'étidronate selon Iwamoto et al (93).....	60

Figure 15 : Effet du traitement par étidronate associé ou non à la supplémentation en vitamine K2 sur la densité minérale osseuse d'après Iwamoto et al (93) .....	61
Figure 16 : Surface de l'os trabéculaire (en %) dans le tibia proximal des rats ovariectomisés selon leur supplémentation en vitamine K2 et /ou en vitamine D d'après Matsunaga S et al (99).....	64
Figure 17 : Impact de la supplémentation en vitamine K2 et/ou en vitamine D sur le taux plasmatique de vitamine D chez des rats d'après Matsunaga S et al (99) .....	66
Figure 18 : Evolution dans le temps d'une articulation arthrosique d'après la société française de rhumatologie (146) .....	87

## Liste des Abréviations

**ANC** : Apport Nutritionnel Conseillé

**AI** : Adequate Intake ou Apports Adéquats

**AJR** : Apports Journaliers Recommandés

**ANC** : Apports Nutritionnels Conseillés

**ANREF** : Apports Nutritionnels de Référence

**ANSES** : Agence Nationale de Sécurité

Sanitaire de l'Alimentation, de

l'Environnement et du Travail

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du

Médicament et des produits de santé

**AOD** : Anticoagulants Oraux Directs

**Apo** : Apolipoprotéine

**AVK** : Anti-vitamine K

**BGP** : Bone Gla Protein ou Protéine Gla

Osseuse

**BMC** : Teneur Minérale Osseuse

**BMP-2** : Protéine Osseuse

Morphogénétique 2

**BMSC** : Cellules Stromales de la Moelle

Osseuse

**CAC** : Calcification des Artères Coronaires

**CM** : chylomicron

**CMLV** : Cellules Musculaires Lisses des  
Vaisseaux

**cMGP** : Protéine Gla de la Matrice  
carboxylée

**CMO** : Contenu Minéral Osseux

**cOC** : ostéocalcine carboxylée

**CR** : chylomicron « remnant » ou restant

**DMO** : Densité Minérale Osseuse

**DpMGP** : Protéine Gla de la Matrice  
déphosphorylée

**DRI** : Dietary Reference Intakes ou Apports  
Nutritionnels de Référence

**ECR** : Etude Contrôlée Randomisée

**FDA** : Food and Drug Administration ou  
Administration Américaine des denrées  
alimentaires et des médicaments

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HDL** : Lipoprotéine de haute densité

**IC** : Intervalle de Confiance

**INR** : International Normalized Ratio

**IUPAC** : Union Internationale de Chimie

Pure et Appliquée

**IV** : Intraveineux

**KH2** : Vitamine K Hydroquinone

**KO** : vitamine K oxydée

**LDL** : Lipoprotéine de basse densité

**M-CSF** : Facteur Stimulant la Prolifération  
des Macrophages

**MCV** : Maladie Cardiovasculaire

**MEC** : Matrice Extracellulaire

**MGP** : Protéine Gla de la Matrice

**MK** : ménaquinone

**NPP-1** : Protéine Nucléotide

Pyrophosphatase Phosphodiesterase 1

**AO** : Arthrosique/ Arthrose

**OR** : Odds Ratio

**OVX** : Ovariectomisé

**Pi** : phosphate

**PIVKA** : Protein Induced by Vitamin K

Absence ou Protéine Induite par L'Absence  
de Vitamine K

**PPi** : Pyrophosphate

**PVKD** : Protéine Vitamine K Dépendante

**RR** : Risque Relatif

**SCF** : Société Chimique de France

**UcMGP** : Protéine Gla de la Matrice sous-  
carboxylée

**UcOC** : Ostéocalcine sous-carboxylée

**VKOR** : Vitamine K Epoxyde Reductase

**VM** : Vésicule Matricielle

## Introduction

Depuis plus de vingt ans, le rôle de la vitamine K a toujours été attribué à son effet dans la coagulation sanguine d'où elle tire son nom (Koagulation en allemand). En effet, celle-ci joue un rôle de cofacteur important pour la  $\gamma$ -carboxylation et l'activation des facteurs de la coagulation II, VII, IX et X. Les molécules appelées antivitamine K constituent une famille d'anticoagulants prescrites pour de nombreuses indications cardiovasculaires et notamment pour limiter le risque de thrombose après un infarctus du myocarde ou après le diagnostic d'une arythmie. Il existe trois molécules de la famille des AVK régulièrement prescrites pour ces indications : la fluindione, la warfarine et l'acenocoumarol.

En l'absence de facteurs aggravants tels que l'administration d'antibiotiques et l'alimentation parentérale, la carence en vitamine K a été jugée rare, sauf chez les nouveaux-nés. Cependant, la carence sous-clinique en vitamine K dans les tissus extra-hépatiques, en particulier dans l'os, les vaisseaux sanguins et les articulations, est devenue une question d'investigation. Comme le démontrent de nombreuses études scientifiques effectuées chez l'homme et l'animal, une déficience en vitamine K et plus spécifiquement en vitamine K2 serait en partie à l'origine d'un risque plus élevé de fracture, de calcification artérielle, des conséquences cardiovasculaires qui l'accompagnent et pourrait expliquer la survenue de problèmes articulaires comme l'arthrose.

Beaucoup d'études scientifiques évaluant le lien entre la vitamine K et les pathologies chroniques ont été effectuées au Japon, pays qui semble en avance sur la prescription de la vitamine K2 pour le traitement de l'ostéoporose par rapport aux autres pays. En effet, la supplémentation en vitamine K2 est indiquée dans les recommandations japonaises de 2011

pour le traitement préventif et curatif de l'ostéoporose. Les japonais ont d'ailleurs mis sur le marché le Glakay<sup>®</sup>, médicament composé de vitamine K2 prescrit pour cette même indication.

Pour comprendre le mécanisme de survenue de ces différentes pathologies et le rôle de la vitamine K dans ces maladies, il faut d'abord revoir le mécanisme global et la physiopathologie de ces maladies, puis étudier les différentes protéines vitamine-K dépendantes présentes dans les tissus extra-hépatiques, comme l'ostéocalcine présente dans l'os, et la MGP présente dans les tissus mous comme la paroi des vaisseaux sanguins et le cartilage puis étudier leur taux de carboxylation dans les tissus pathologiques et sains. Les premiers essais cliniques de supplémentation en vitamine K2 sont prometteurs et ouvrent des perspectives thérapeutiques importantes s'ils sont confirmés par d'autres essais actuellement en cours.

Ce travail de recherche s'attache donc, à partir d'une revue des données de la littérature scientifique sur les nouvelles propriétés des vitamine K observées dans la santé osseuse, la calcification artérielle, les maladies cardiovasculaires et les problèmes articulaires, à réfléchir sur le rôle distinct des vitamines K1 et K2 et sur les conséquences que peut avoir la prescription des antivitamines K au long court.

# PARTIE 1 - GENERALITES SUR LA VITAMINE K

## **1. La découverte de la Vitamine K**

En 1929, à l'Institut de Biochimie de l'Université de Copenhague, le chercheur danois Henrik Dam travaillait sur des études expérimentales sur des poussins, recevant un régime alimentaire très pauvre en lipides et en cholestérol (1). Il a observé que ces derniers présentaient des signes hémorragiques, et que leur sang coagulait plus lentement que les poussins qui ne suivaient pas un tel régime (1). En 1931 et 1933, les chercheurs américains Roderick, Holst et Halbrook ont fait des observations similaires. Dam supposa d'abord qu'il s'agissait d'une carence en Vitamine C. Mais il constata par la suite que ce phénomène hémorragique avait pour origine ni des taux anormaux de vitamines connues, ni des taux anormaux de cholestérol (1).

En 1934, Dam constate qu'une addition de graines de chanvre à la nourriture des poussins empêchait les saignements (1). Cela l'a mené à la conclusion que le chanvre devait contenir une substance encore inconnue qui avait un effet protecteur contre certaines hémorragies (1) et nécessaire pour la coagulation du sang. Dam l'a nommé : « vitamine coagulation K ». Elle a été nommée vitamine « K », car K est la première lettre de « koagulation » selon l'orthographe allemande (1). Ce dernier a constaté que cette vitamine est produite par le règne végétal, comme le chou, les tomates, les fèves de soja, et par le règne animal, en particulier dans le foie. Comme l'a montré Almquist, un chercheur américain, la vitamine K est également synthétisée par les bactéries intestinales. Cette vitamine se retrouve donc soit dans la nourriture, soit dans l'intestin (1).



La coagulation du sang dans une blessure est le résultat d'une longue série de procédés. Au cours de la coagulation se forme un précipité composé de fibrine. Cette substance est formée à partir de fibrinogène sous l'action de la thrombine. La vitamine K est essentielle pour la formation de prothrombine. Une carence en vitamine K conduit à une diminution de la formation de fibrinogène (1).

Parallèlement à ces recherches, Dam tente de préciser la nature de la Vitamine K en préparant une huile obtenue à partir de la luzerne (ou alfalfa), qui contient une concentration importante de Vitamine K. Il a ensuite collaboré avec des chercheurs suisses, sous la direction du célèbre chimiste Karrer.

En 1943, Dam et Doisy reçoivent le prix Nobel de médecine et de physiologie pour la découverte de la Vitamine K, son isolation, et pour la détermination de la nature chimique et la production synthétique de cette vitamine (1). En effet, Edward A. Doisy, biochimiste a été le premier à extraire la vitamine K1 à partir de graine de luzerne et la vitamine K2 à partir de farine de poisson, sous une forme cristalline pure. Il a été le premier à classer la vitamine K dans les dérivés des naphthoquinones (1). Il a également réussi à synthétiser la vitamine K dans son laboratoire. Ainsi, la Vitamine K1 ou phylloquinone se caractérise par son nom chimique : 2-méthyl-3-phytyl-1,4-naphthoquinone, et la Vitamine K2 produite à partir d'une bactérie, a pour nom chimique : menaquinone-n ou 2-méthyl-3-(all trans-farnesylgeranylgeranyl)-1,4-naphthoquinone (2).

Les recherches sur cette vitamine continuent dans différents pays, en particuliers au Danemark et en Amérique, où Dam et d'autres chercheurs ont démontré que le manque de prothrombine liée à une carence en Vitamine K survient dans certaines maladies intestinales ainsi que chez les nouveaux nés. Cette carence peut être traitée par l'administration de vitamine K.

Chez les nouveaux nés, des cas d'hémorragies pouvaient conduire au décès. Un grand nombre de ces cas étaient expliqués par une carence en vitamine K (1). Il suffisait d'administrer cette vitamine chez le nouveau-né en post-partum, pour prévenir la survenue de ces hémorragies. Cela a révolutionné la prise en charge thérapeutique.

Dans les vingt années suivantes, trois protéines de la coagulation vitamine K dépendantes ont été découvertes : les facteurs X, IX et VII. Puis plus tard, des recherches ont montré la dépendance d'autres protéines à la vitamine K.

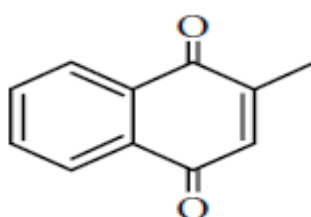
Aujourd'hui, deux protéines vitamine K dépendantes (PVKD) extra-hépatiques, la protéine Gla de la matrice (MGP) et l'ostéocalcine sont les plus connues. Il en existe de nombreuses autres parmi lesquelles la protéine Gas6 et la périostine. L'intérêt pour ces protéines a conduit à des études épidémiologiques contrôlées de populations qui sont orientées vers une meilleure compréhension du rôle possible de cette vitamine dans la prévention des maladies chroniques (ostéoporose, maladies cardiovasculaires, insulino-sensibilité...). Ces efforts de recherche sont très répandus, mais une grande partie a été initiée par Sarah Booth à Boston (Etats-Unis), et par Shearer, Suttie, et Vermeer, ainsi qu'au Japon principalement dans les laboratoires Sato et Iwamoto.

## **2. Nomenclature et structure de la Vitamine K**

La nomenclature des vitamines K, a été modifiée plusieurs fois depuis leur découverte. Les appellations « phylloquinone » pour la Vitamine K1, « menadione » pour la K3 et « menaquinone » pour désigner toutes les vitamines K2, ont été utilisées pendant longtemps (2), mais la nomenclature généralement utilisée à l'heure actuelle est celle adoptée par l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (IUPAC) (2) (cf : tableau 1).

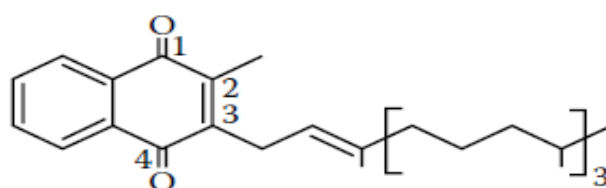
## 2.1. Structure des vitamines K1, K2, K3

Les vitamines K sont des naphtoquinones substituées en 2 par un méthyle et en 3 par une chaîne polyisoprénique. Elles ont un cycle 2-méthyl-1,4-naphtoquinone commun (cf figure 1) mais différent dans les structures de la chaîne latérale en position 3 (2,3) (cf : figure 2). Voici la géométrie spatiale de la 2-méthyl-1,4-naphtoquinone :



*Figure 1 : Modèle moléculaire de la ménaquinone d'après Suttie JW (2)*

La chaîne polyisoprénique de la vitamine K1 est un radical phytyle. Ainsi, sa structure chimique correspond au 2-Méthyl-3-phytyl-1,4-naphtoquinone et sa nomenclature IUPAC correspond à la Phylloquinone (2) .



**Phylloquinone**

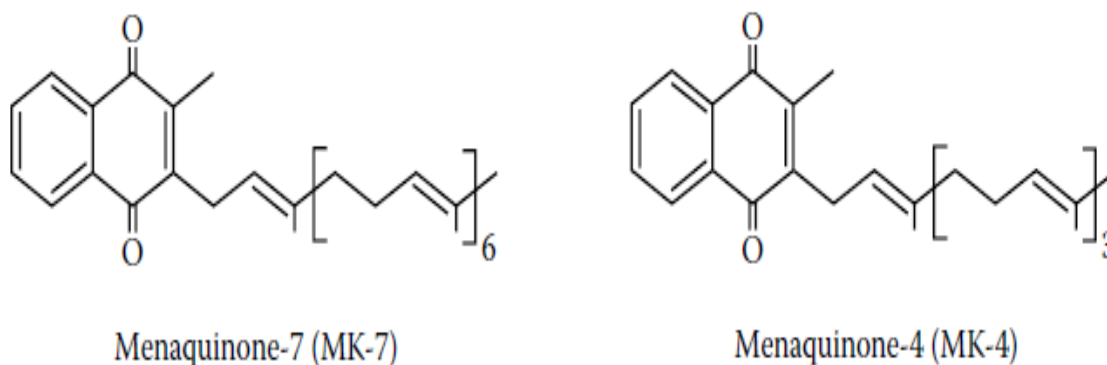
*Figure 2 : Modèle moléculaire de la Phylloquinone (Vitamine K1) d'après Suttie JW (2)*

La vitamine K2 n'est pas un composé simple, mais regroupe une série de ménaquinones dont la longueur des chaînes latérales varie. En effet, la chaîne polyisoprénique qui les constitue peut contenir plusieurs unités isopréniques insaturées. La nomenclature est basée sur le

nombre d'unités isoprène. On peut représenter ces ménaquinones par K<sub>2</sub>(m) ou MK-n (2). m correspondant au nombre de carbones constituant la chaîne polyisoprénique insaturée, et n le nombre d'unité isoprénique constituant la chaîne latérale. Par exemple, la vitamine K<sub>2</sub> contenant 7 unités isopréniques, à savoir K<sub>2</sub> (35) est nommé Ménaquinone-7 ou MK-7 dans la nomenclature de l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (IUPAC), et la Vitamine K<sub>2</sub>, contenant 4 unités isopréniques, à savoir K<sub>2</sub> (20), est nommée Ménaquinone-4 ou MK-4. A ce jour, 13 Ménaquinones ont été identifiées : MK-1, MK-2, MK-3, MK-4, MK-5, MK-6, MK-7, MK-8, MK-9, MK-10, MK-11, MK-12, MK-13 (2).

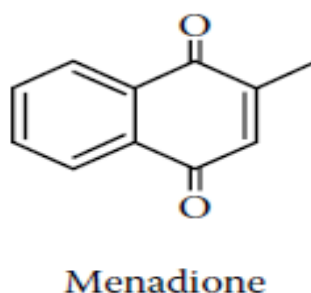
Structure	Nom initial	IUPAC
<b>2-Methyl-1,4-naphtoquinone</b>	K <sub>3</sub>	Menadione
<b>2-Methyl-3-phytyl-1,4-naphtoquinone</b>	K <sub>1</sub>	Phylloquinone (K)
<b>2-Methyl-3-multiprenyl-1,4-naphtoquinone</b>	K <sub>2(n)</sub>	Menaquinone-n (MK-n)
<b>2-Methyl-3-farnesylgeranyl-geranyl-1,4-naphtoquinone</b>	K <sub>2(35)</sub>	Menaquinone-7 (MK-7)
<b>2-Methyl-3-geranyl-geranyl-1,4-naphtoquinone</b>	K <sub>2(20)</sub>	Menaquinone-4 (MK-4)

*Tableau 1 : La nomenclature de la vitamine K d'après Suttie JW (2)*



*Figure 3 : Modèles moléculaires des vitamines MK-7 et MK-4 d'après Suttie JW (2)*

Il existe également la vitamine K3, ayant pour structure : 2-méthyl-1,4-naphtoquinone, et dont la nomenclature de IUPAC est une menadione (2).



*Figure 4 : Modèle moléculaire de la vitamine K3 (menadione) d'après Suttie JW (2)*

## 2.2. Les formes actives de la vitamine K

La découverte de la Vitamine K a permis la synthèse de nombreuses molécules apparentées dont l'activité biologique a été mesurée sur une population de poussin (2). D'après le biochimiste John W. Suttie, auteur du livre « Vitamin K in Health and Disease », les conclusions des études comparant l'activité biologique des différentes molécules apparentées à la vitamine K sont difficiles à utiliser car les méthodes de dosages diffèrent selon les études.

Cependant elles ont permis d'établir une structure de base responsable de l'activité biologique (2).

Le « phthicol », de nom chimique 2-méthyl-3-hydroxy-1,4-naphtoquinone, est le premier composé présentant une activité anti-hémorragique qui a été découvert, mais son activité était faible, en comparaison à la Vitamine K3 (ou menadione) (2). La plupart des études utilisaient l'activité biologique de la menadione comme référence pour classer l'activité biologique des différentes naphtoquinones nouvellement synthétisées (2).

Le groupe 2-méthyl serait essentiel pour l'activité de la vitamine et toute modification à ce niveau entraînerait une diminution de l'activité (2).

### **3. Vitamine K et coagulation**

#### **3.1. Rôle de la vitamine K dans la coagulation**

La vitamine K est un cofacteur enzymatique de la  $\gamma$ -carboxylase, enzyme permettant l'activation de plusieurs facteurs de la coagulation, à savoir les facteurs II, VII, IX et X et l'activation des protéines C et S.

Cette réaction enzymatique est catalysée par une enzyme dépendante de la vitamine K, la  $\gamma$ -glutamyl carboxylase (4) (cf : figure 6) qui est également utile pour la carboxylation d'autres protéines vitamine K dépendantes extra-hépatiques (cf paragraphe 3.4).

En cas de déficit en vitamine K (défaut d'apport alimentaire, absorption accidentelle de raticide, prise de médicaments anti-vitamine K, antibiothérapie prolongée qui stérilise la flore microbienne intestinale synthétisant habituellement de la vitamine K dans l'intestin, diarrhée

importante) le foie libère des facteurs de coagulation non fonctionnels appelés Protéines induites par l'Absence de Vitamine K (PIVKA) (4,5). Ceci explique l'effet anticoagulant des médicaments anti-vitamine K.

### **3.2. Cycle de la vitamine K et action des AVK**

Au cours de la  $\gamma$ -carboxylation des protéines vitamines K dépendantes (PVKD) hépatiques ou extra-hépatiques, la vitamine K réduite hydroquinone (KH<sub>2</sub>) est oxydée ou epoxydée. L'époxyde de vitamine K (KO) doit être réduite en vitamine K hydroquinone (KH<sub>2</sub>), par l'enzyme Vitamine K Epoxyde Réductase (VKOR) ou par la Dt-diaphorase (6) pour qu'une nouvelle activation puisse avoir lieu.

La Dt-diaphorase notée sur la figure 5, sert d'enzyme « de secours » lorsque la VKOR est bloquée par un AVK (7), et permet, comme la VKOR de synthétiser de la KH<sub>2</sub> à partir de KO.

L'importance de la vitamine K dans l'hémostase résulte du fait que tous les facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K, à savoir les facteurs II, VII, IX et X nécessitent la conversion par la  $\gamma$ -carboxylase de leurs résidus d'acide glutamique (notés Glu sur la figure 5) en acide  $\gamma$ -carboxyglutamique (notés Gla dans la figure 5) nécessaires à leur fixation sur des surfaces phospholipidiques qui catalysent leurs interactions (4).

Les AVK sont des inhibiteurs de la VKOR. Ainsi, les AVK empêchent la synthèse de la vitamine K hydroquinone (KH<sub>2</sub>) et donc de facteurs de coagulation activables, entraînant l'apparition d'hémorragies en quelques jours (6). En revanche, la présence de quantités importantes de vitamine K diminue l'effet des AVK car la vitamine K est suffisamment abondante pour assurer son rôle, sans avoir recours à une régénération par le cycle.

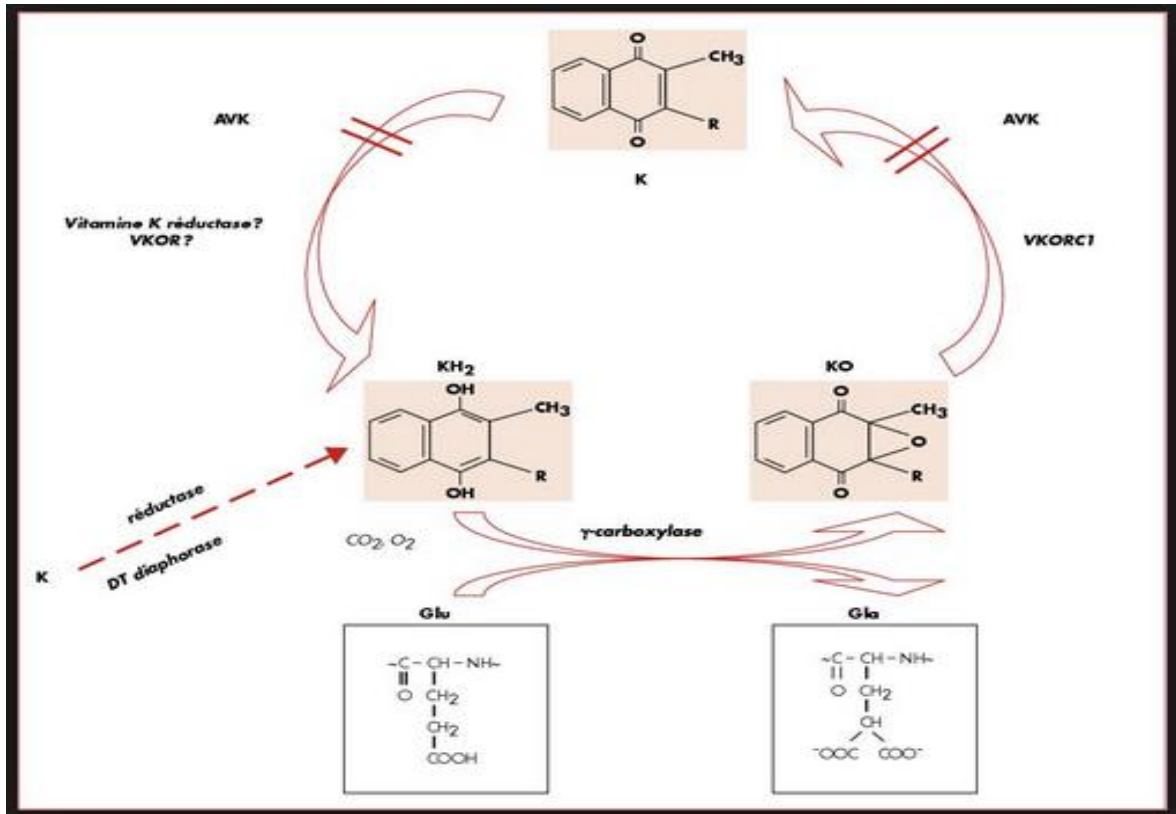


Figure 5 : Le cycle de la vitamine K d'après Siguret V (8)

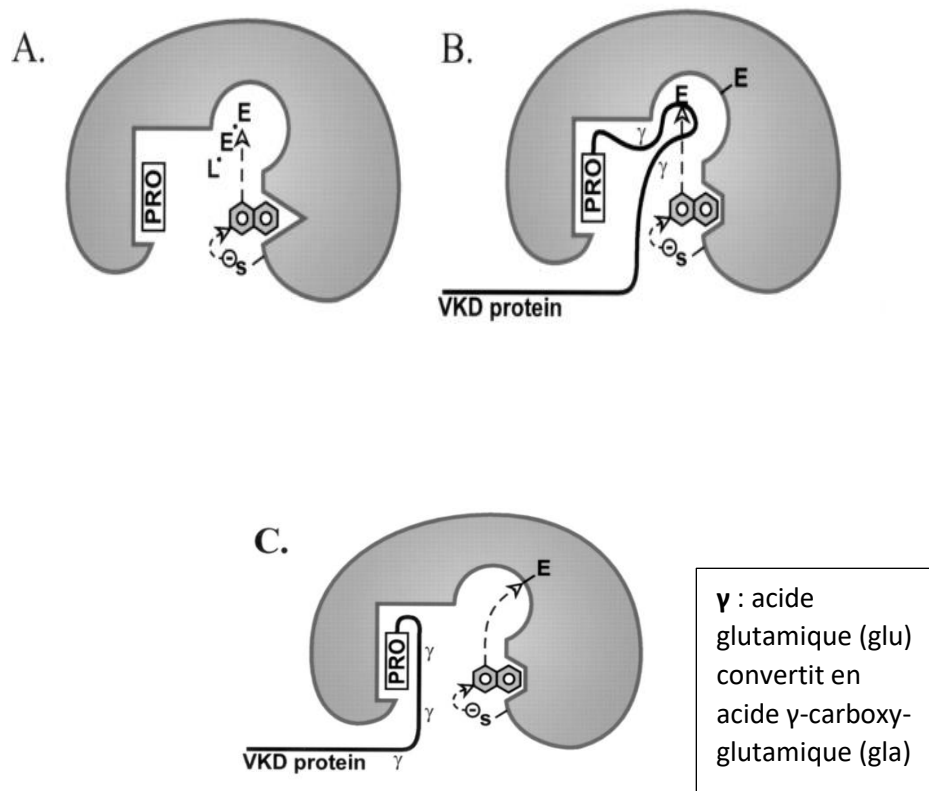
### 3.3. La $\gamma$ -carboxylase

Le seul rôle reconnu à la vitamine K est celui de cofacteur enzymatique de la  $\gamma$ -glutamyl carboxylase.

Les Protéines Vitamines K Dépendantes (PVKD) sont des protéines substrats de la  $\gamma$ -glutamyl carboxylase qui assure leur carboxylation en présence de vitamine K sous forme réduite (KH<sub>2</sub>).

La  $\gamma$ -glutamyl carboxylase vitamine K dépendante est une glycoprotéine membranaire (9).





**Figure 6 :** Le site actif de la carboxylase d'après Jaspard E (9)

Toutes les PVKD possèdent une séquence homologue d'environ 18 acides aminés appelée propeptide (PRO dans la figure ci-contre) située en amont du domaine "GLA", domaine regroupant les acides glutamiques « prêts » à être carboxylés (10).

Les PVKD se fixent à la  $\gamma$ -glutamyl carboxylase par l'intermédiaire de PRO (cf : Figure 6A) (9,10).

La plupart des protéines vitamine K-dépendantes (PVKD) se lient à la carboxylase par l'intermédiaire du propeptide (PRO), et il peut également y avoir un second point de contact (noté E sur la figure 6) pour le domaine GLA. La liaison covalente de PRO et du domaine GLA avec la  $\gamma$ -glutamyl carboxylase (cf figure 6B) facilite ainsi la réaction enzymatique (9,10).

Comme montré en B et C, les carboxylations des acides glutamiques sont accomplies alors que le propeptide reste lié pendant toute la réaction (9,10).

Lors de la carboxylation des acides glutamiques (cf figure 6B), le domaine « GLA » subit des changements conformationnels, et le propeptide PRO reste fixé à la  $\gamma$ -glutamyl carboxylase (cf : Figure 6B) (9,10).

### 3.4. Les protéines vitamine K dépendantes (PVKD)

Comme mentionné dans le paragraphe 3.3, les PVKD sont des protéines qui deviennent actives lorsqu'elles sont carboxylées et leur carboxylation est assurée par la  $\gamma$ -carboxylase en présence de vitamine K. Il en existe plusieurs (cf tableau 2) : les facteurs de coagulation II, VII, IX, X (cf paragraphe 3.2.), l'ostéocalcine présente dans l'os, la protéine Gla de la matrice (MGP), la protéine Gas-6. Elles ont chacune un rôle différent dans l'organisme. MGP fonctionne comme un inhibiteur de la calcification vasculaire, tandis que Gas-6 joue un rôle dans la phagocytose des cellules apoptotiques. Dans cette thèse, nous nous intéresserons particulièrement à l'ostéocalcine, la MGP et la Gas-6.

Protéines Vitamines K dépendantes (PVKD)	Lieu de synthèse	Fonctions et effets cellulaires
Facteurs de la coagulation II, VII, IX, X (les plus connus)	Foie	Effet procoagulant
Protéine C	Foie	Effet anti-coagulant par inactivation des facteurs Va et VIIIa
Protéine S	Foie, cerveau, cœur, ovaire, placenta, rate, rein, cellules endothéliales, ostéoblastes, cellules du système nerveux, cellules musculaires lisses vasculaires, et cellules de Leydig.	Cofacteur de la protéine C. Stimule la résorption osseuse. Participe à la phagocytose des cellules apoptotiques.

<b>Protéine Z</b>	Foie	Absence d'effet cellulaire, cofacteur dans l'inhibition du facteur Xa.
<b>Gas 6</b>	Cœur, cerveau, poumons, estomac, rein, intestin, rétine, testicules, pancréas, os (ostéoblastes) et cellules endothéliales	Stimule la survie, la prolifération cellulaire et participe à la reconnaissance et à la phagocytose des cellules apoptotiques.
<b>MGP</b>	Cellules musculaires lisses des vaisseaux et chondrocytes	Inhibiteur de la calcification de la matrice extracellulaire
<b>Ostéocalcine/ BGP</b>	Ostéoblastes et odontoblastes	Inhibiteur de la formation osseuse
<b>TMG3</b>	Cerveau et cœur pour TMG3 et	Inconnu
<b>TMG4</b>	pancréas pour TMG4	
<b>PRGP1</b>	Placenta et pancréas pour PRGP1 et PRGP2 et rein pour PRGP2	Inconnu
<b>PRGP2</b>		

*Tableau 2 : Les protéines vitamine K dépendantes d'après Omar Benzakour et al (11)*

La synthèse des protéines MGP et ostéocalcine est permise en partie grâce à la vitamine D (12–14)

## **4. Les sources de vitamines K**

### **4.1. Les sources alimentaires de vitamine K**

La vitamine K est présente dans l'alimentation sous forme de phylloquinone (vitamine K1), de dihydrophylloquinone et de ménaquinone (vitamine K2).

Dans l'alimentation, la forme de vitamine K retrouvée majoritairement est la vitamine K1 (phylloquinone) mais sa teneur reste faible. Les meilleures sources de phylloquinone sont les

légumes verts comme le chou, les épinards, apportant environ 60 % de l'apport total en phylloquinone (15), certaines légumineuses et certaines huiles végétales telles que les huiles de colza et de soja (cf tableau 3) (15). La plupart des poissons, des viandes, des céréales et des boissons contiennent des quantités faibles de phylloquinone.

La dihydrophylloquinone est une forme de vitamine K synthétisée par hydrogénation des huiles végétales, et qui est retrouvée dans la nourriture industrielle, et notamment dans les frites et les nuggets (16).

<b>Aliment</b>	<b>Forme de vitamine K retrouvée majoritairement</b>	<b>Concentration (µg/100g)</b>
----------------	--	--------------------------------

<b>Légumes</b>		
<b>Chou vert</b>	Phylloquinone	440
<b>Epinards</b>	Phylloquinone	380
<b>Brocolis</b>	Phylloquinone	180
<b>Chou</b>	Phylloquinone	145
<b>Laitue</b>	Phylloquinone	35
<b>Huiles</b>		
<b>Huile de soja</b>	Phylloquinone	193
<b>Huile de canola</b>	Phylloquinone	127
<b>Huile de cotonnier</b>	Phylloquinone	60
<b>Huile d'olive</b>	Phylloquinone	55

**Différents plats cuisinés à l'huile**

<b>Frites</b>	Dihydrophylloquinone	59
<b>Nachos</b>	Dihydrophylloquinone	60
<b>Poisson pané congelé</b>	Dihydrophylloquinone	16

#### **Autres aliments**

<b>Natto</b>	Menaquinone-7	998
<b>Fromage à pâte dure</b>	Menaquinone-9	51.1
<b>Fromage à pâte molle</b>	Menaquinone-9	39.5

*Tableau 3 : Les sources alimentaires de la vitamine K d'après Booth Sarah L (15)*

La vitamine K2 est apportée principalement par des aliments fermentés comme le natto au Japon et les fromages en Europe. Comme le montre le tableau 3 ci-dessus, le natto qui est un plat japonais réalisé par fermentation de fèves de soja, apporte une quantité de vitamine K2 plus de dix fois plus élevée que celle des fromages.

#### **4.2. Le microbiote intestinal, source de ménaquinones**

Les Ménaquinones se retrouvent dans un nombre d'aliments plus restreint que la phylloquinone : les foies d'animaux et certains aliments fermentés comme les fromages (17).

Les ménaquinones retrouvées dans l'intestin sont principalement le MK-10 et le MK-11 produites par les bactéroïdes, le MK-8 par les entérobactéries, le MK-7 par les espèces de veillonella et le MK-6 par *Eubacterium lentum* (17) . Leur liaison étroite aux membranes cytoplasmiques des bactéries intestinales et leur lipophilie importante interrogent quant à leur capacité à être solubilisées et absorbées dans un milieu où les sels biliaires manquent (17). Des études réalisées chez l'animal indiquent que ces vitamines sont absorbées majoritairement

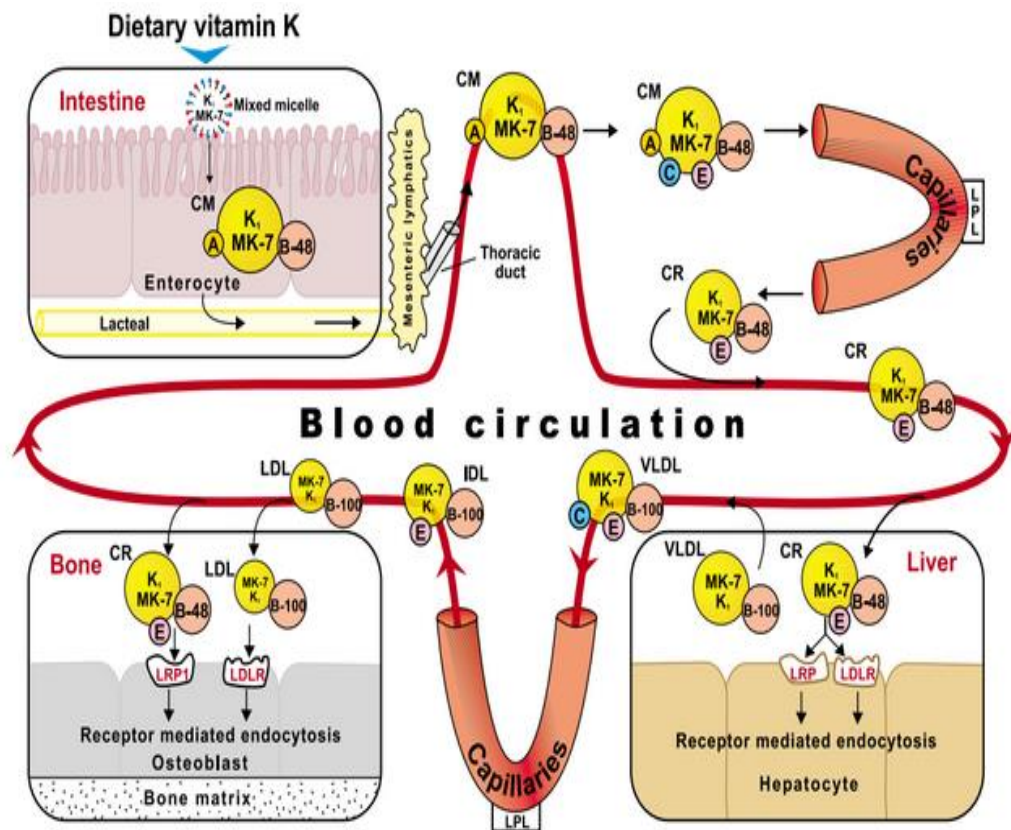
dans le petit intestin (2,18,19). Une autre donnée soutient l'hypothèse selon laquelle la synthèse de ménaquinone par les bactéries intestinales contribue significativement aux réserves en vitamine K de l'organisme. En effet, 90% de la teneur en vitamine K contenue dans le foie humain est constituée de ménaquinones (principalement MK-7-13) dans des proportions relativement similaires à celles trouvées dans l'intestin avec des variations inter-individuelles (2,17–20).

### **4.3. Biodisponibilité et Métabolisme**

#### **4.3.1. Métabolisme des vitamines K**

Shearer a décrit le métabolisme de la vitamine K (cf figure 7) en se basant sur la phylloquinone et la MK-7, qui est la ménaquinone la mieux étudiée (21). Dans la lumière intestinale, les vitamines K1 et MK-7 issues de l'alimentation sont incorporées dans des micelles comprenant des sels biliaires, des produits de la lipolyse pancréatique et d'autres lipides alimentaires. Ces micelles sont ensuite absorbées par les entérocytes intestinaux de l'intestin grêle et sont incorporées dans les chylomicrons (CM) natifs, qui ont une apolipoprotéine A (apoA) et une apoB-48 à leur surface, protéines permettant de transporter ces lipides au niveau plasmatique (22). Les chylomicrons sont sécrétés à l'intérieur des villosités intestinales dans les capillaires lymphatiques, qui rejoignent les vaisseaux lymphatiques plus grands et se vident dans la circulation sanguine via le canal thoracique (22). Dans le sang, les chylomicrons acquièrent des apoC et apoE de lipoprotéines de haute densité (HDL) (22). Les CM pénètrent dans les capillaires des tissus périphériques où ils perdent une grande partie de leurs triglycérides par l'action de la lipoprotéine lipase (LPL), ainsi que l'apoA et C. Les chylomicrons « remnants » ou restants (CR) qui réapparaissent dans la circulation sont plus petits et ont un noyau lipidique central avec l'apoB en surface (22).

Les vitamines K1 et MK-7 dans les CR avec des apoB-48 et des apoE à leur surface, atteindraient majoritairement le foie et l'os. Le CR peut interagir avec les récepteurs de lipoprotéine de surface cellulaire comme LDLR et LRP et est absorbé par les ostéoblastes et hépatocytes par endocytose (22).



*Figure 7 : Schéma représentant le transport, et l'absorption cellulaire des vitamines K1 et MK-7 selon Shearer (21).*

Si la vitamine MK-4 n'est pas notée dans le schéma de Shearer, c'est parce qu'elle a un métabolisme plus compliqué et différent de celui de la MK-7. En effet la MK-4 qui a une distribution spécifique dans les tissus, serait produite en partie par la phylloquinone avec la ménadione en molécule intermédiaire (21). La phylloquinone et les MK sont éliminées par une voie de dégradation commune, où la chaîne latérale polyisoprénoïde est d'abord raccourcie en 2 métabolites majeurs de l'acide carboxylique avec des chaînes latérales de 7 et 5 carbones

respectivement (22). Les métabolites sont ensuite conjugués, principalement avec l'acide glucuronique, et excrétés dans la bile et l'urine (22).

#### **4.3.2. Biodisponibilité**

Il existe actuellement peu d'informations sur la biodisponibilité des ménaquinones provenant de sources alimentaires ou de la flore bactérienne de l'intestin (22).

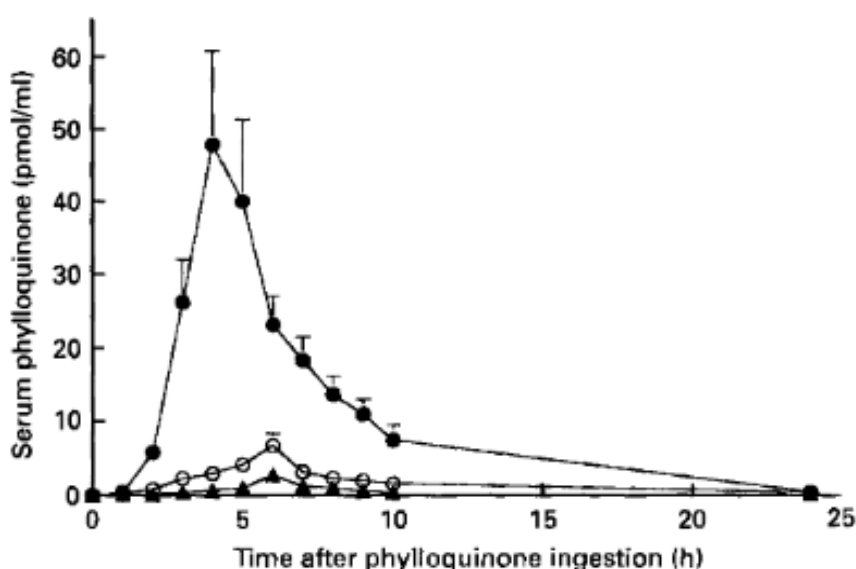
Une question reste sans réponse : La production de ménaquinones dans l'intestin est-elle suffisante pour couvrir les besoins de l'homme en vitamine K<sub>2</sub> ? Pouvons-nous utiliser l'ensemble du groupe de ménaquinones connues produites par les bactéries intestinales ?

Un débat sur la question de savoir si la synthèse bactérienne de la vitamine K dans l'intestin fournit un apport suffisant de cette vitamine chez l'homme est toujours d'actualité mais il semblerait que cette synthèse ou biodisponibilité ait été surestimée (4) justifiant une augmentation des apports recommandés. En effet, la contribution de cette source aux apports recommandés a été estimée à 50 % alors qu'elle ne serait que de 10% (4).

Une différence de biodisponibilité a été découverte entre MK-4 et MK-7, les deux formes de ménaquinone les plus utilisées dans l'industrie alimentaire et dans les compléments alimentaires (23). Une étude a montré que la biodisponibilité de MK-4 était nettement inférieure à celle de MK-7 après l'administration d'une dose unique de MK-4 (420 µg) ou de MK-7 (420 µg) à des femmes en bonne santé au moment d'un petit déjeuner standardisé (23). Cette étude a montré que MK-7 était bien absorbée, atteignant un niveau sérique maximale 6 h après et détectable 48 h après administration tandis que MK-4 n'était pas détectable dans le sérum de tous les sujets à tout moment, même après la poursuite de l'administration avec 60 µg/j pendant 7 jours (23).



La biodisponibilité en vitamine K1 reste difficile à déterminer car elle varie en fonction des légumes ingérés (22), et de la consistance du repas. Ainsi, la biodisponibilité de la vitamine K1 apportée par les épinards varie de 2 à 15 % selon qu'ils sont accompagnés ou pas de matière grasse (24) (cf figure 8).



**Figure 8 :** Concentrations sériques de phylloquinone après administration orale de 1 mg de phylloquinone à des sujets à jeun d'après Gijssbers, Jie et Vermeer (24).

1 mg de phylloquinone était administrée per os sous forme de Konakion® (●), solution injectable de phylloquinone, d'épinard bouilli (○) ou d'épinard bouilli avec 25 g de beurre (▲) (24).

#### 4.3.3. Répartition tissulaire des vitamines K

En tant que site de synthèse des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K, le foie serait l'organe de stockage des vitamines K (2,17). Une étude effectuée chez les personnes âgées suggère que l'os pourrait servir de dépôt pour la phylloquinone et les ménaquinones (17,25). D'après Shearer (17), « le spectre des vitamines K circulantes dans le plasma ne reflète pas les réserves de ces vitamines dans le foie. Si la présence de MK-7 et MK-8 a été observée dans le plasma, les vitamines MK-9 et MK-13 retrouvées dans le foie, n'ont pas été détectées

dans le plasma. » Les différentes concentrations de ces vitamines dans le foie et le plasma reflètent des variations du renouvellement hépatique (17). Selon Shearer, il existe de nombreuses preuves montrant que le renouvellement hépatique des ménaquinones à longue chaîne est beaucoup plus lent que celui de la phylloquinone tant chez les animaux (17,26) que chez les êtres humains (17,27). Aucune donnée ne détermine clairement ce cycle et son rôle. La MK-4, peu produite par la microflore intestinale contrairement aux autres ménaquinones, se trouve dans les tissus animaux notamment chez les oiseaux qui ont la capacité de la synthétiser à partir de la menadione (vitamine K3) et de la phylloquinone (2). D'autres études ont montré que la synthèse de la MK-4 à partir de phylloquinone est très importante dans le cerveau, le pancréas et les glandes salivaires et les concentrations en MK-4 dans ces tissus dépassent celles de la phylloquinone (2,28–31).

## **5. Utilisation thérapeutique de la vitamine K dans les hémorragies**

### **5.1. Règlementation de la supplémentation en vitamine K1 en France**

D'après l'ANSES, Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail, l'Apport Nutritionnel Conseillé (ANC) pour la Vitamine K1 est estimé à 45 µg/j pour un adulte (32). Cependant, la SCF, Société Chimique de France, prétend que le faible nombre d'études scientifiques à ce sujet ne permet pas d'établir une dose maximale limite, et qu'il n'est pas dangereux de prendre une dose supplémentaire journalière de 10 mg pendant une courte période chez des patients ne suivant pas de traitement par Anti-vitamine K (AVK) (32).

Quant aux patients sous AVK, la SCF et l'ANSES restent prudentes; l'ANSES autorise la dose de 25 µg/j de Vitamine K1 pour les compléments alimentaires, afin d'assurer la sécurité de ces patients (32).

## **5.2. Besoins et Références nutritionnelles de la vitamine K**

Le besoin en vitamine K est établi sur la base de quantité de cette vitamine nécessaire pour prévenir tout risque hémorragique pour 50% de la population (VNR) ou pour couvrir les besoins de 98% de la population (ANC).

Les Apports Nutritionnels de Référence pour la vitamine K sont de 90 µg/j pour les femmes enceintes ou non enceintes et de 120 µg/j pour les hommes (cf tableau 4) (16). Cet apport est plus de deux fois supérieur à celui conseillé par la SCF et l'ANSES pour des personnes non traitées par AVK.

**Références nutritionnelles pour la vitamine K**

	<b>Pour un adulte</b>	<b>Pour un adolescent</b>	<b>Pour un enfant</b>
--	-----------------------	---------------------------	-----------------------

<b>Apports Nutritionnels de Référence* (ANREF) (16,33)</b>	90 µg/j pour les femmes 120 µg/j pour les hommes	9-13 ans : 60 µg/j 14-18 ans : 75 µg/j	1-3 ans : 30 µg/j 4-8 ans : 55 µg/j
<b>Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) (32,34)</b>	45 µg/j non traitées par AVK et 25 µg/j pour les personnes traitées par AVK Personne âgée >75 ans : 70 µg/j	13-14 ans : 45 µg/j 15-19 ans : 65 µg/j	1-3 ans : 15 µg/j 4-6 ans : 20 µg/j 7-9 ans : 30 µg/j 10-12 ans : 40 µg/j
<b>Valeurs Nutritionnelles de référence (VNR) (35)</b>	70 µg/j concernant aussi les femmes enceintes et allaitantes	11-14 ans : 45 µg/j 15-17 ans : 65 µg/j	1-3 ans : 12µg/j 4-6 ans : 20 µg/j 7-10 ans : 30 µg/j
<b>Adequate Intake ou Apports adéquats (AI) chez l'adulte (16)</b>	90 µg/j pour les femmes et 120 µg/j pour les hommes	9-13 ans : 60 µg/jour 14-18 ans : 75µg/jour	1-3 ans : 30 µg/jour 4-8 ans : 55 µg/jour

**Tableau 4 : Les références nutritionnelles de la vitamine K**

\*Les apports nutritionnels de référence (ANREF), sont développés et publiés par « The Institute of Medicine » et appliqués aux Etats Unis. Ils représentent les connaissances scientifiques les plus récentes sur les besoins nutritionnels des populations en bonne santé.

On remarquera que les sociétés expertes font état d'un besoin en vitamine K sans préciser la forme.

De nouveaux rôles pour la vitamine K dans la réduction du risque de certaines maladies chroniques ont été proposés depuis 2001. Cependant, le manque de biomarqueurs ou de critères cliniques appropriés et d'informations sur la biodisponibilité de la vitamine K2 et K1 empêchent de définir l'apport optimal de celles-ci chez les adultes (22).

### **5.3. Utilité thérapeutique de la supplémentation en vitamine K**

Les déficits en vitamines K1 sont rares car cette vitamine est présente dans de nombreux aliments. Cependant, une supplémentation est indispensable dans plusieurs populations et notamment chez les nourrissons (36).

#### **5.3.1. Indications de la supplémentation en vitamine K1 chez le nourrisson :**

##### **La maladie hémorragique du nourrisson**

- Origine de la carence en vitamine K chez le nourrisson

D'après la Société Française de Néonatalogie (37), « le fœtus présente une hypercoagulation modérée physiologique, qui ne dépend ni des facteurs de coagulation ni des fonctions plaquettaires ». A la naissance cet état s'inverse. Son système de coagulation se développe et devient mature au cours des trois premiers mois de vie jusqu'à obtenir un système de coagulation équilibré (37). Cette adaptation nécessite la présence de la vitamine K pour activer les facteurs de coagulation, puis stimuler leur fabrication (4). Le rôle de la vitamine K est donc important chez l'homme et sa carence peut entraîner notamment chez un nouveau-né des conséquences délétères (17).

Plusieurs critères peuvent expliquer la coagulation difficile chez les nourrissons. La vitamine K2 est synthétisée par les bactéries intestinales, et notamment par les souches bactéroïdes, enterobactéries et veillonella peu présentes chez les nouveau-nés en allaitement exclusif (9). Le transfert placentaire et la concentration de vitamine K dans le lait maternel sont très faibles et les stocks hépatiques sont infimes à la naissance. Chez un nouveau-né carencé ou présentant un trouble hépatique même modéré, la coagulation sera difficilement normalisée sans supplémentation en vitamine K1 (17).

Enfin, un traitement antiépileptique (carbamazépine, phénobarbital, phénylhydantoïnes) ou antibiotique (rifampicine et certaines céphalosporines), pris par la mère dans les deux semaines précédant l'accouchement peut modifier le métabolisme de la vitamine K, nécessitant une supplémentation en vitamine K1 (10-20 mg/jour per os) avant la naissance de l'enfant, ou en deuxième intention, une injection intramusculaire de 10 mg de vitamine K à la mère, en début de travail (37).

- La maladie hémorragique

La maladie hémorragique peut arriver rapidement après la naissance. En effet, elle peut survenir la première semaine de vie sous forme d'hémorragies digestives, d'hématomes aux points de ponction, ou plus rarement par des hémorragies profondes au niveau du cerveau, du foie, ou des surrénales (37). Si la prophylaxie n'a pas eu lieu, elle peut se déclarer plus tardivement, après plusieurs semaines de vie, par des hémorragies cérébrales (37,38).

L'incidence de la maladie hémorragique sévère du nouveau-né sain, varie de 4,5/100 000 en Angleterre à 72/100 000 en Thaïlande (4,17). Sans prophylaxie, le risque hémorragique est particulièrement élevé après la première semaine de vie. L'incidence peut augmenter de 6 à 12% (4,39), et le syndrome hémorragique peut survenir plus rapidement (40) en cas de prise de médicaments par la mère ou chez un nouveau-né prématuré.

A la naissance, la prévention de cette maladie est assurée par l'administration de vitamine K1. Auparavant, le mode d'administration de la vitamine K1 était la voie intramusculaire qui fut arrêtée à la suite de la déclaration d'effets secondaires plus ou moins rares. Le risque de cancer et de leucémie a été discuté, à cause des phénols contenues dans la forme anglaise de la vitamine K1 injectable, puis infirmé dans plusieurs études (37). Quelques effets secondaires rares mais graves comme le choc anaphylactique liés à l'administration intramusculaire de

vitamine K1 ou la sclérodémie localisée au site d'injection ont été signalés (37). La voie orale est privilégiée en première intention, et la voie parentérale utilisée quand l'administration per os est exclue, notamment chez un nouveau-né non alimenté par voie orale (37). La forme injectable est alors administrée avec deux fois moins de vitamine K par rapport à la forme orale dont la biodisponibilité est de 50 % (37).

D'après les recommandations de 2015 de la Société Française de Néonatalogie, « la prévention doit s'appliquer dès la naissance à tous les enfants nés à terme, par l'administration systématique par voie orale de trois doses de vitamine K1 à 2 mg par dose : une à 4 heures, à 4 jours et une dernière à 4 semaines de vie ». Chez les nouveaux-nés précoces ou les nouveaux-nés alimentés par allaitement artificiel, le schéma d'administration de la vitamine K1 est modifié (cf tableau 5).

	Enfant né à terme	Enfant né à terme alimenté par allaitement artificiel	Nouveau-né précoce
<b>Schéma d'administration de la vitamine K1 en prévention de la maladie hémorragique du nourrisson</b>	Administration de trois doses de vitamine K1 à 2mg réparties à « 4 heures, 4 jours et 4 semaines de vie »	Même Schéma d'administration que celui des enfants nés à terme mais la troisième dose n'est pas obligatoire car le lait artificiel apporte de la vitamine K1 contrairement au lait maternel	Même schéma d'administration que celui des enfants nés à terme sauf pour la deuxième dose pouvant être administrée au bout de 2 jours de vie, lors de la réalisation des tests de dépistage dits de « Guthrie ».

**Tableau 5 :** Les différents schémas d'administration de la vitamine K1 chez les nouveaux-nés, d'après les recommandations de 2015 de la Société Française de Néonatalogie (37).

### 5.3.2. Indications de la supplémentation en vitamine K1 chez l'adulte

Les besoins sont habituellement couverts par l'alimentation. Chez l'adulte, il n'existe pas de carence d'apport, hormis en cas d'alimentation parentérale prolongée non supplémentée en

vitamine K ou de diminution de la synthèse endogène due à un traitement antibiotique au long cours (37).

D'après le Vidal (36), la vitamine K1 est utilisée comme traitement des hémorragies par carence en vitamine K, notamment chez les patients traités par une antibiothérapie à large spectre de longue durée détruisant la flore, ou ayant une alimentation exclusive non supplémentée en vitamine K. Les hypoprothrombinémies induites par certains médicaments, comme les AVK ou les céphalosporines, nécessitent parfois une supplémentation en Vitamine K1. D'autre part, la vitamine K1 est également indiquée pour des pathologies impliquant une diminution de l'absorption intestinale de la Vitamine K comme la maladie de Crohn, la mucoviscidose et la colite ulcéreuse.

Aux Etats Unis, l'Administration Américaine des Denrées Alimentaires et des Médicaments (FDA) a autorisé des produits multivitaminés contenant de la Phylloquinone (Vitamine K1), administrables en intraveineux (IV) dont la posologie correspond à 150 µg/j (2).

Aujourd'hui, de nombreux compléments alimentaires contenant de la vitamine K sont en vente sur internet notamment sous la forme de vitamine K1 qui est commercialisée à des fins médicales sous plusieurs marques (Phylloquinone®, Phytonadione®, AquaMEPHYTON®, Mephyton®, Konakion®) mais aussi sous la forme de vitamine K2.

### **5.3.3. Besoins en vitamine K2**

Si les avantages de la Vitamine K sont souvent limités à son rôle dans la coagulation sanguine, de nouvelles études ont confirmé que la vitamine K2 avait un effet bénéfique au-delà de la coagulation du sang (2). En effet, la vitamine K2 assurerait des os solides, préviendrait la calcification artérielle à l'origine de nombreuses pathologies cardiaques. De nombreux



compléments alimentaires contenant de la vitamine K sont actuellement sur le marché notamment en France. En effet, un laboratoire grenoblois, Nutrixeal, fabrique un complément alimentaire contenant de la vitamine D3 et de la vitamine K2 à raison de 50 µg dans un comprimé. Le laboratoire Therascience commercialise la vitamine K2 associée ou non à de la vitamine D3 sous la forme d'huile à 90µg/dose de vitamine K2 ou sous forme de poudre en vente en Belgique sous le nom d'« Ostéocyl » pour lutter contre l'ostéoporose. VitaK2 est proposé par le laboratoire Parinat, il contient de la vitamine K2, à raison de 75 µg/comprimé. Si la supplémentation en vitamine K2 n'est pas inscrite dans les recommandations internationales pour les patients souffrants de pathologies variées telles que l'ostéoporose, ou les pathologies cardiaques, son effet bénéfique a été démontré dans de nombreuses études et le Japon la recommande en cas d'ostéoporose à 250µg/jour (41).

#### **5.3.4. La vitamine K3 : des propriétés thérapeutiques abandonnées**

Dans un premier temps, des compléments alimentaires contenant de la Vitamine K3 ont été autorisés aux Etats Unis, comme le Kappadione ou le Synkayvite, mais leurs toxicités hépatiques ont conduit à utiliser davantage de suppléments contenant de la Vitamine K1 comme Aquamephyton, en injection intramusculaire (32). La vitamine K3 a été très peu utilisée (32).

## **6. Les Anti-vitamines K**

### **6.1. Les antivitamines K disponibles en France**

Les médicaments AVK commercialisés en France sont des comprimés à prendre per os.

	Sintrom® 4mg et Minisintrom® 1mg (acenocoumarol)	Coumadine® 5 ou 2mg (warfarine)	Previscan® 20mg (fluindione)
<b>Famille</b>	Dérivés coumariniques		Dérivé de l'Indane-dione
<b>Demi-vie</b>	8h	40h	30h
<b>Métabolisation</b>	Hépatique par le Cytochrome P450		
<b>Élimination</b>	Rénale principalement Passage transplacentaire Passage dans le lait maternel (sauf coumadine®)		

**Tableau 6 :** *Antivitamines K et caractéristiques d'après Marlu R (6)*

Les AVK ayant la plus longue demie-vie sont les plus prescrits car ils permettent d'atteindre plus facilement un INR stable (6).

Il est important de ne pas confondre la Coumadine® et la coumarine. La coumadine® est le nom princeps du médicament contenant la molécule de la warfarine qui est elle-même un dérivé coumarinique. La coumarine est le nom de la famille des molécules dérivant de la benzo- $\alpha$ -pyrone (42) qui présentent des propriétés différentes. Elles se retrouvent dans les racines et écorces de nombreux végétaux : Rutacées (bergamote), Fabacées (fève Tonka) etc. Elles ont comme propriétés d'augmenter la résistance des capillaires. Certaines sont utilisées dans le traitement du psoriasis et du vitiligo et d'autres sont des antispasmodiques (42). Le Mélilot de la famille des Fabacées contient un hétéroside, qui par hydrolyse libère de la coumarine. Cet hétéroside peut se transformer au cours d'une infection fongique en dicoumarol qui a un pouvoir anticoagulant (42). Le dicoumarol est le chef de file de molécules anticoagulantes préparées par synthèse (antivitamine K) tels que la warfarine (Coumadine®) ou l'acénocoumarol (Sintrom®).

## 6.2. La consommation des médicaments anti-vitamine-K en France et dans le monde

Après plus de 40 ans d'utilisation, les AVK sont les anticoagulants les plus utilisés. Le nombre de boîte d'AVK vendues n'a pas cessé d'augmenter ces dernières années en passant de 7,6 millions en 2000 à 13,8 millions en 2010 (43) (cf : figure 9). D'après les données de vente de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), plus de 1 % de la population française était traitée par AVK en 2011 (44). Le nombre de sujets traités en 2013 était estimé à 1.49 millions (45). D'après les dernières données de l'ANSM datant de 2014, une diminution de la consommation des AVK passant de 1.9 à 1.7% a été observée en 2013 chez les bénéficiaires du régime général, en conséquence de l'arrivée des Anticoagulants Oraux Directs (AOD) sur le marché (43).

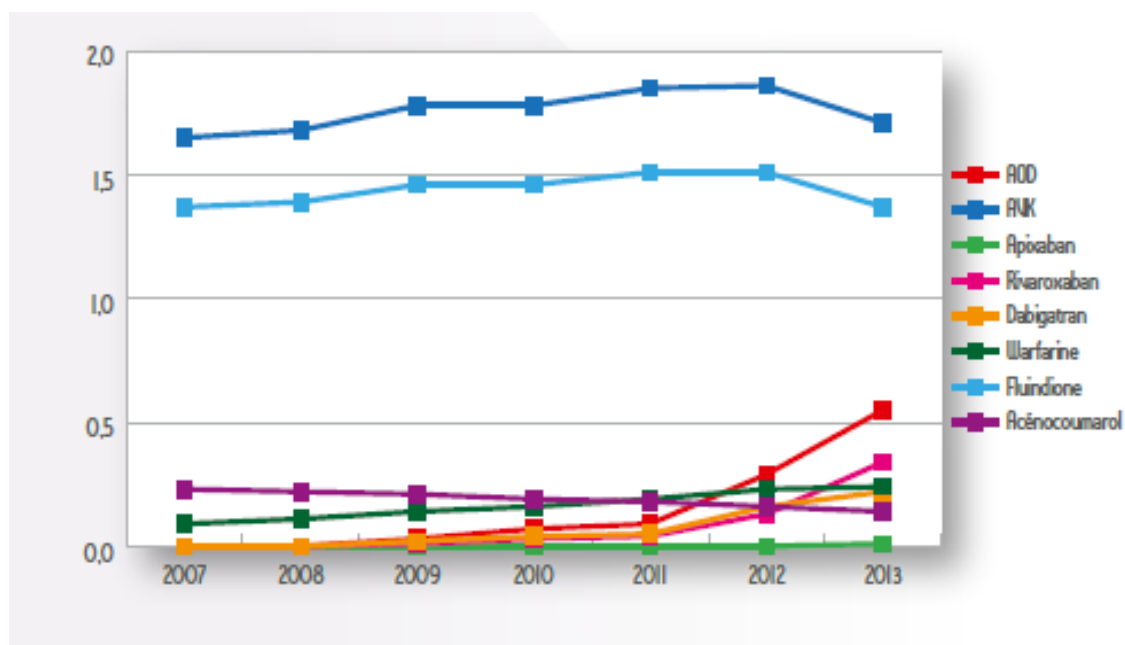


Figure 9 : Evolution annuelle d'utilisation (en %) des AOD et des AVK de 2007 à 2013, d'après l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (45)

La consommation d'AVK augmente avec l'âge dans la mesure où la fibrillation auriculaire est également liée à l'âge. En 2013, 15% des consommateurs d'AVK avaient moins de 60 ans, près de 20% avaient entre 60 et 69 ans, 28% étaient âgés de 70-79 ans et environ 38% avaient plus de 80 ans (43).

En 2011, les sujets âgés de 75 ans et plus étaient les plus exposés. En effet, environ 12 % des sujets de cette tranche d'âge étaient traités par un AVK (43). En 1995, 1 à 2% de la population mondiale consommait des AVK et plus précisément 300000 patients en Angleterre et 1.5 millions aux Etats-Unis (46,47).

### **6.3. Indication des traitements anti-vitamines K**

D'après le bon usage des médicaments AVK établi par L'ANSM en 2012 (44), « les AVK sont indiqués dans la prévention de la formation ou de l'extension de thrombose ou d'une embolie . Les indications validées par des études cliniques ou par un consensus professionnel sont les suivantes :

- Les **Cardiopathies emboligènes** : prévention des complications thromboemboliques en lien avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.
- **Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués** : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère en relais de l'héparine.
- **Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récives, en relais de l'héparine.** »

Les AVK sont généralement prescrits dans le cadre d'un traitement chronique (environ 80 % des prescriptions), principalement pour « des cardiopathies de type arythmies, l'insuffisance cardiaque, les endocardites sur valve et les cardiomyopathies » (44) et en second lieu pour l'infarctus du myocarde et le port de prothèses valvulaires (44).

« Les traitements de courte durée (3 à 6 mois) concernent principalement la prévention et le traitement des thrombophlébites et des embolies pulmonaires » (44).

#### **6.4. Suivi des médicaments AVK**

Les patients sous AVK, médicament à marge thérapeutique étroite, doivent surveiller régulièrement leur International Normalized Ratio (INR) permettant de vérifier que l'anticoagulant ne soit ni surdosé ni sous-dosé. En effet, une surdose entraîne un risque hémorragique et un sous-dosage entraîne un risque de thrombose. Un patient avec un INR trop élevé doit parfois avoir recours à une supplémentation en vitamine K1 pour rétablir l'INR cible. Un INR situé en dehors de la fourchette cible nécessite de prendre des mesures correctrices indiquées par la Haute Autorité de Santé (cf tableau 7 ci-dessous).

INR mesuré	Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible	
	INR cible 2.5 (Fenêtre entre 2 et 3)	INR cible $\geq 3$ (Fenêtre 2.5-3.5 ou 3-4.5)
INR < 4	-Pas de saut de prise -Pas d'apport de vitamine K	
4 $\leq$ INR < 6	-Saut d'une prise -Pas d'apport de vitamine K	-Pas de saut de prise -Pas d'apport de vitamine K
6 $\leq$ INR < 10	-Arrêt du traitement -1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)	-Saut d'une prise -Un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR $\geq 10$	-Arrêt du traitement 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte)	Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandée

*Tableau 7 : Suivi de l'INR selon la Haute Autorité de Santé (HAS) (48)*

D'autre part, il est également possible d'apporter des facteurs vitamine K dépendants en cas d'hémorragie tels que le complexe prothrombique humain (PPSB) (Kanokad®) (6).

### **6.5. Alimentation des patients sous AVK**

D'après l'ANSM, le Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (Cespharm), et la Fédération française de cardiologie (49), les patients sous AVK doivent connaître les aliments contenant de la vitamine K en grande quantité susceptibles de modifier leur INR, tels que les brocolis, les asperges, les épinards, le chou, le chou-fleurs, les choux de Bruxelles. « Ces aliments ne sont pas interdits, à condition de les répartir dans l'alimentation de manière régulière et sans excès » (49). « Le traitement est adapté au patient et à son alimentation, pas l'inverse » (50).

Il est également important de « savoir repérer des situations à risque d'instabilité de l'INR » (50), notamment lors d'un changement brutal d'alimentation ou d'une consommation importante d'aliments de teneur en vitamine K riche ou moyenne, « afin d'effectuer une surveillance accrue d'INR » (50). Ces informations sont communiquées au patient à l'instauration du traitement, lors de séances d'éducation thérapeutique.

### 6.6. Place des Anticoagulants Oraux Directs (AOD) dans la prévention de l'obstruction des vaisseaux

Les AOD sont représentés par trois médicaments : Pradaxa® (dabigatran), Xarelto (rivaroxaban) et Eliquis (apixaban). Ils sont prescrits dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et embolies systémiques chez les malades ayant une fibrillation atriale non valvulaire (51). Ces derniers ont un mode d'action différent des AVK. Ils inhibent directement les facteurs IIa ou Xa de la coagulation.

	Dabigatran Etxilate Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®
Mécanisme d'action	Anti-IIa direct	Anti-Xa direct	Anti-Xa direct
T max	1-2h	2-4h	3-4h
Demi-vie	14-17h	7-11h	12h
Elimination	85% rénale	67% rénale et 33% hépatique	Hépatique et rénale partielle
Antidote existant en cas de surdosage	Oui : le Praxbind® (AMM obtenue en 2015) Idarucizumab (anticorp monoclonal) Ou la Dialyse	Antidote en cours de développement : Andexanet alfa(52)  PPSB (Kanokad®)	

*Tableau 8 : les AOD, d'après le cours de Marlu R (53) et Thériaque (54)*

D'après les recommandations de la Comité de Transparence de la HAS de 2015, la prescription des AOD ne doit pas être privilégiée par rapport aux AVK. Les AVK restent le traitement de première intention. En effet, il n'y a aucun moyen de mesurer en pratique le degré

d'anticoagulation des AOD, et les antidotes disponibles restent à évaluer (52). Les AOD sont réservés soit aux patients sous AVK dont l'INR cible est difficilement atteignable, soit chez les patients pour qui les AVK sont contre-indiqués ou chez les personnes qui n'acceptent pas les contraintes liées à la surveillance de l'INR (51).

### **6.7. L'impact différent des AVK selon les tissus**

Dans les hépatocytes, le transport et l'absorption de la vitamine K seraient plus efficaces au niveau du foie, que dans les tissus extra-hépatiques qui en reçoivent moins (7,55,56). Un argument soulignant la différence de métabolisme de la vitamine K dans les tissus extra-hépatiques, est l'activité de la DT-diaphorase, enzyme différente de la VKOR qui catalyse la réaction de réduction de la vitamine K, qui est environ 100 fois moins active dans les CMLV que dans le foie d'après une étude de Wallin (7,57). La DT-diaphorase sert d'enzyme de « secours » dans le cas où la VKOR serait inhibée par les AVK (7).

Ces données peuvent suggérer que les traitements par AVK diminuant à la fois le taux de vitamine K quinone (K) et le taux de vitamine K Hydroquinone (KH<sub>2</sub>) correspondant à la forme active nécessaire à la réaction de carboxylation, ont un impact plus important dans la paroi vasculaire artérielle que dans le foie du fait de la différence de métabolisme et d'absorption de cette vitamine selon les tissus hépatiques et extra-hépatiques.

Spronk a observé chez des rats supplémentés en vitamine K1 et MK-4 que la concentration hépatique de K1 était trois fois plus élevée que celle de MK-4, tandis que la concentration aortique en MK-4 était trois fois supérieure à celle de K1 (58). Par conséquent, les différences observées entre K1 et MK-4 concernant l'inhibition de la calcification artérielle peuvent



s'expliquer à la fois par leur différence de biodisponibilité selon les tissus et par l'utilisation sûrement différente de ces vitamines dans la réaction de réduction et de carboxylation (58).

Lors de l'instauration d'un traitement AVK, l'objectif est de trouver un juste équilibre entre l'inhibition de l'enzyme VKOR et une quantité suffisante de vitamine K réduite pour fournir la synthèse de facteurs de coagulation actifs à un taux réduit. Avec les développements récents, les différences de métabolisme de la vitamine K dans les différents tissus devraient être prises en compte. Cela amène à se demander si les Anticoagulants Oraux Directs (AOD) sont mieux appropriés que les AVK dans la prévention de l'obstruction des vaisseaux.

## **PARTIE 2 - LES NOUVELLES PROPRIETES THERAPEUTIQUES DE LA VITAMINE K**

### **1. Rôle de la vitamine K dans la santé osseuse**

#### **1.1. Physiologie du renouvellement osseux**

L'os est un tissu conjonctif particulier constitué de plusieurs types cellulaires contenus dans une matrice de collagène, l'ostéoïde, sur lequel se déposent des éléments minéraux, notamment des cristaux de calcium et de phosphate appelés hydroxyapatite (59). Les ostéoblastes, les ostéocytes et les ostéoclastes sont des cellules osseuses qui jouent un rôle dans le renouvellement osseux nécessaire pour s'adapter aux charges mécaniques mais qui n'ont aucun rôle dans l'érythropoïèse. Les ostéoblastes sont les cellules formatrices de l'os. Elles sécrètent du collagène pour former une matrice qui se calcifie secondairement (59). Ce phénomène s'appelle la minéralisation. Une fois entourés de matrice calcifiée, les ostéoblastes se transforment en ostéocytes, cellules constituées de longues extensions cytoplasmiques qui s'étendent dans le tissu osseux et forment des jonctions avec d'autres ostéocytes. Les ostéoclastes sont le troisième type de cellule, qui a pour rôle de résorber l'os précédemment formé (59). L'os est également sous l'influence de nombreuses hormones qui stimulent la formation osseuse, comme la calcitonine, les facteurs de croissance et les œstrogènes et d'autres qui stimulent la résorption osseuse comme la parathormone, la vitamine D et le cortisol.

L'os n'est pas un tissu statique. Pour maintenir son intégrité, s'adapter aux changements de charge mécanique et pour réagir à la nécessité d'incorporer ou de libérer du calcium ou du

phosphate, il est remodelé continuellement (59). Le remodelage osseux est un procédé actif et régulé consistant en une séquence ordonnée de résorption et de formation osseuse.

## **1.2. Vitamine K et métabolisme osseux**

L'ostéocalcine est une protéine vitamine K dépendante, constituée de 49 acides aminés (60). Il s'agit de la protéine non-collagénique la plus abondante de la matrice extracellulaire (MEC) synthétisée uniquement par les ostéoblastes (61). Sous forme carboxylée, l'ostéocalcine devient active et possède trois résidus de carboxyglutamyle qui confèrent une affinité très spécifique à l'ion calcium des cristaux d'hydroxyapatite (62,63). La carboxylation de l'ostéocalcine est nécessaire à son activation sous la dépendance de la vitamine K.

Le taux d'ostéocalcine décarboxylée (ucOC) dans le sérum est d'ailleurs un indicateur de la sévérité de l'ostéoporose chez les femmes après la ménopause, comme en témoigne l'étude prospective réalisée par Szulc et ses collaborateurs sur trois années (64).

Des souris transgéniques qui ne peuvent pas exprimer la protéine BGP montrent une augmentation de la masse osseuse (61) et une minéralisation osseuse moins développée (65). Les fonctions majeures de la BGP se limitent à l'inhibition de la formation osseuse et à la stimulation de la maturation minérale osseuse sans impacter la résorption osseuse (61,65). L'ostéocalcine nouvellement synthétisée est incorporée principalement dans la matrice extracellulaire de l'os, mais une petite fraction de celle-ci est également libérée dans le flux sanguin, qui peut ensuite être analysé. L'ostéocalcine intacte (non dégradée) sérique est acceptée comme marqueur du renouvellement osseux (66).

### **1.3. La Protéine Gla de la Matrice (MGP)**

La protéine MGP est une protéine exprimée dans les os, les dents, et les tissus mous et également dans le cartilage et la paroi des vaisseaux sanguins. Elle contient 20% d'homologie avec l'ostéocalcine ou BGP (67). La  $\gamma$ -carboxylation lui confère une forte affinité pour les cristaux d'hydroxyapatite, principal cristal minéral présent dans les matrices extracellulaires. Une étude réalisée en 1997 analysant les propriétés de cette protéine chez des souris génétiquement modifiées ne pouvant pas produire de MGP a montré qu'elles se développaient normalement les trois premières semaines de vie puis beaucoup plus lentement avec un retard de croissance et qu'elles mourraient prématurément deux mois après par hémorragie dû à une rupture des vaisseaux et des coronaires calcifiés en présentant une ostéopénie et des fractures (68).

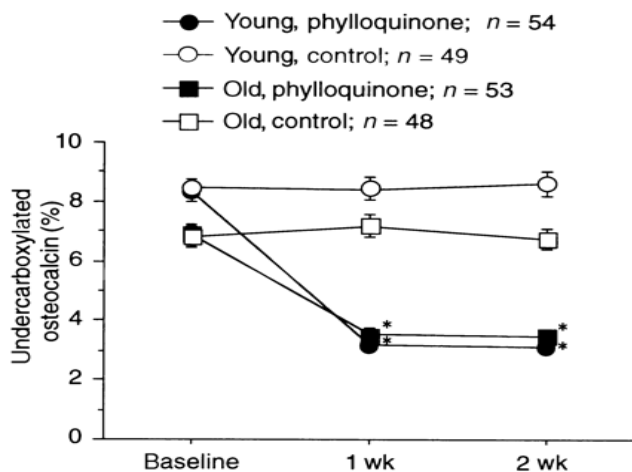
La minéralisation osseuse chez des souris transgéniques exprimant des formes mutées de la MGP au niveau de ses résidus Gla « remplacés » par des résidus d'acide aspartique montre que les résidus Gla sont nécessaires à la fonction antiminéralisante de la protéine MGP (69). La protéine MGP sous forme carboxylée, a la capacité de se lier à la protéine dénommée Bone morphogenic protein 2 ou BMP-2, facteur de croissance, (70) et d'inhiber ses propriétés de stimulateur de la formation osseuse (71). Cependant, peu d'études mettent en relation le rôle de la MGP dans la santé osseuse.

### **1.4. Relation entre vitamine K, ostéocalcine et santé osseuse**

Certains des facteurs influant sur le risque d'ostéoporose d'un individu sont la prédisposition génétique, l'âge, le sexe, la race, la santé générale, l'exercice physique, le tabagisme, l'abus

d'alcool, la thérapie de supplémentation hormonale et les facteurs nutritionnels (72). La recherche actuelle souligne le rôle de la nutrition dans le développement de cette maladie. La supplémentation en vitamine D et en calcium est déjà largement prescrite chez les personnes atteintes d'ostéoporose et fait partie des recommandations thérapeutiques de l'ostéoporose en France. Quant à la vitamine K2 et notamment la MK-4, elle est prescrite à 45 mg/j au Japon chez les patients ayant une ostéoporose diagnostiquée (73).

La carboxylation de l'ostéocalcine est une mesure sensible permettant d'évaluer le statut de la vitamine K (74). Binkley NC et coll. dans une étude chez des sujets sains ont montré que la supplémentation en phylloquinone avait augmenté la concentration sérique de phylloquinone et réduit le taux d'ostéocalcine sous-carboxylée (ucOC). Ces résultats suggèrent que l'alimentation fournirait une quantité de phylloquinone insuffisante pour obtenir une  $\gamma$ -carboxylation maximale de l'ostéocalcine (74). Pour les auteurs de l'étude, la carence en vitamine K ne se définit non pas par des mesures de coagulation telles que l'INR, mais par une  $\gamma$ -carboxylation non maximale de protéines dépendantes de la vitamine K (74). Aucun effet de la supplémentation en vitamine K n'a été noté sur d'autres mesures biochimiques du renouvellement osseux tels que le N-télopeptide urinaire ou la phosphatase alcaline osseuse (74).



**Figure 10 : Effet de la supplémentation en phylloquinone sur le taux d'ostéocalcine sous-carboxylée (ucOC) chez des sujets jeunes et âgés, d'après NC Binkley et ses collaborateurs (74)**

La figure 10 représente l'effet de la supplémentation en phylloquinone sur le taux sérique d'ucOC par rapport à un contrôle placebo chez les sujets jeunes et les sujets âgés. La supplémentation a considérablement diminué de 3% le taux d'ucOC ( $P < 0,0001$ ) ; cet effet n'a pas été différent selon l'âge ou le sexe. \* Significativement différent du groupe contrôle respectif,  $P < 0,0001$  (74).

Plusieurs études concluent à une association inverse entre le taux d'ucOC, et la Densité Minérale Osseuse (DMO) ou le taux de fractures de hanche chez les femmes ménopausées (75,76).

Une étude prospective menée par Szulc et ses collaborateurs (64,77) auprès de femmes âgées a révélé que les personnes ayant une fracture de la hanche présentaient habituellement des niveaux d'ucOC supérieurs à 1,65 ng/ml (64,77), alors que la norme pour la carence en vitamine K correspondrait à un taux d'ucOC  $\geq 4,5$  ng/ml selon Shiraki et al (78,79). Le risque relatif calculé pour les fractures de la hanche était de 3 (64) à 6 (77) fois plus élevé chez les sujets présentant des taux sériques élevés d'ucOC.

Une étude parue au Japon en 2015 a étudié la dose minimale efficace de MK-7 pour améliorer la  $\gamma$ -carboxylation de l'ostéocalcine, chez des femmes saines en post-ménopause ayant entre

50 et 69 ans (78). Cette étude comparative randomisée en double aveugle (79), a formé 4 groupes recevant une dose quotidienne de 0, 50, 100 ou 200µg de vitamine MK-7 pendant 4 semaines et des repas dépourvus de MK-7 et contenant des doses fixes de vitamines K1 et MK-4 .

Seuls les groupes supplémentés avec 100 et 200 µg de MK-7, présentaient à la quatrième semaine des rapports cOC/ucOC significativement plus élevés que le groupe non supplémenté en MK-7, avec respectivement  $p < 0.05$  et  $p < 0.01$  (79) .

Les auteurs de cette même étude ont ensuite réalisé un test contrôlé par placebo pour évaluer l'effet de 100 µg de MK-7 chez des hommes et des femmes âgés de 20 à 69 ans. Ces derniers ont consommé 0 ou 100 µg de menaquinone-7 par jour pendant 12 semaines (79). Le rapport cOC/ucOC était significativement plus élevé dans le groupe supplémenté ( $p < 0.05$ ), puis est revenu aux valeurs de départ après l'arrêt de la supplémentation.

Les marqueurs de coagulation tels que le taux de prothrombine et l'INR n'ont pas été affectés pendant la période d'étude, suggérant que 100 µg de MK-7 peuvent être utilisés pour la santé osseuse, sans impacter la coagulation.

**En conclusion**, une supplémentation en MK-7  $\geq 100\mu\text{g}/\text{jour}$  peut augmenter la  $\gamma$ -carboxylation de l'ostéocalcine et donc diminuer le taux d'ucOC même pendant une courte période sans impacter l'INR (79).

#### **1.4.1. Apport alimentaire en vitamine K et statut osseux**

Il existe de nombreuses études épidémiologiques faisant le lien entre le taux de vitamine K et les divers marqueurs de santé osseuse, tels que la Densité Minérale Osseuse (DMO) et le taux

de fractures. Beaucoup d'entre elles ont constaté un effet bénéfique de la vitamine K sur la santé osseuse (62,80–85).

Hart et coll. ont été les premiers à effectuer un rapport reliant les niveaux plasmatiques de vitamine K1 au risque de fractures ostéoporotiques en démontrant que les patients atteints d'ostéoporose ayant eu une fracture de la hanche ou une fracture vertébrale avaient des taux plasmatiques de vitamine K1 plus faibles que les sujets témoins (62,84). Ces résultats ont ensuite été confirmés par Hodges et coll. qui ont rapporté des niveaux réduits de vitamine K1 et de vitamine K2 (menaquinone-7 et menaquinone-8) dans les groupes présentant des fractures par rapport au groupe témoin sans fracture (62,80).

L'association de l'apport alimentaire en vitamine K1 et du statut osseux évalué par la DMO ou du taux de fracture a été étudiée à travers deux grandes études de cohortes prospectives (86,87). L'une a évalué le régime de 72327 femmes âgées de 38 à 62 ans à partir d'un questionnaire étudiant la quantité et la fréquence de consommation d'aliments « standards », afin de déterminer l'apport en nutriments comme les vitamines K et D et l'apport en minéraux (calcium) de chacun ajustés aux apports énergétiques. Au cours d'un suivi de 10 ans, 270 fractures de la hanche ont été signalées. Le risque relatif de fractures ajusté à l'âge a été significativement réduit d'environ 30% chez les femmes ayant un apport en vitamine K1 supérieur à 109 g / j (RR: 0,70; IC 95%: 0,53; 0,93).

Dans l'étude de Framingham (87), l'association de l'apport alimentaire en vitamine K1 avec la survenue de fracture de la hanche a été étudiée chez 335 hommes et 553 femmes. L'apport en phylloquinone (vitamine K1) a également été évalué à l'aide d'un questionnaire sur la fréquence de consommation des aliments, et la période de suivi a duré 7 ans. Dans le quartile supérieur de l'apport en vitamine K1 (médiane: 254 µg / j), le risque relatif de fracture de la

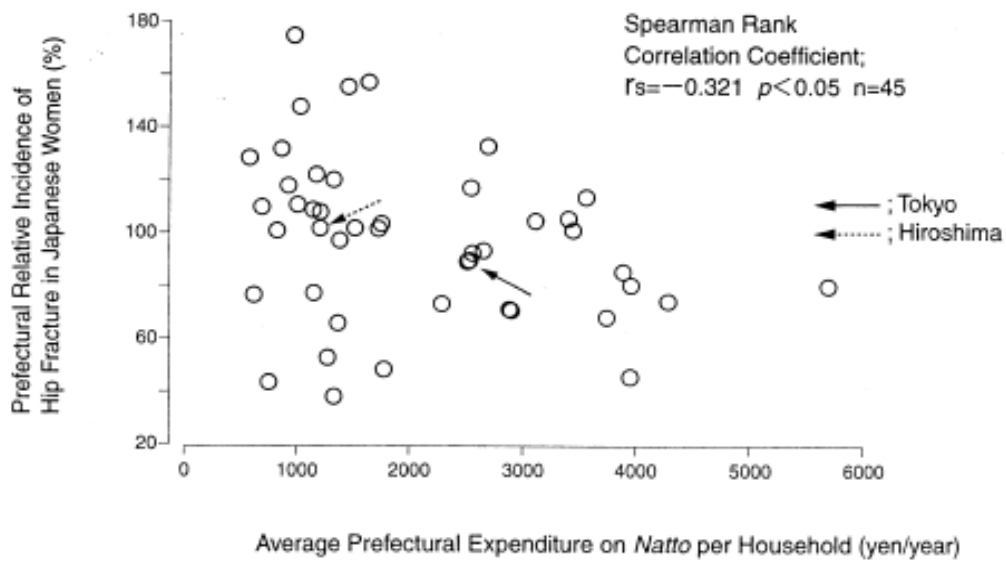


hanche était significativement plus faible (0,35, IC 95%: 0,13, 0,94) que dans le quartile inférieur (56 µg / j). Il n'y avait pas d'association entre l'apport en vitamine K1 et la DMO chez les hommes et les femmes.

L'intérêt pour la vitamine K2 dans la perte osseuse, peut être attribuée à une étude épidémiologique observationnelle analytique réalisée par M.Kaneki et ses collaborateurs (88), suite à deux enquêtes nationales japonaises réalisées en 1987 (88,89) et 1991 (88,90) qui ont montré des différences régionales importantes quant à l'incidence de fracture du fémur et suite à un ensemble d'études mettant en évidence des disparités dans le taux sanguin de vitamine MK-7 entre l'Europe, l'est et l'ouest du Japon (88) .

Une incidence plus élevée de fractures a été constatée chez les femmes vivant dans l'ouest du Japon par opposition à celles vivant dans l'est du Japon. Le fait que les habitants de l'ouest du Japon mangent rarement du natto, alors que ce dernier est très populaire dans l'est du Japon (88), a amené les chercheurs à évaluer l'influence de la consommation de cet aliment riche en vitamine K2, sur les taux plasmatiques de MK-7 et la relation entre l'apport régional de natto et l'incidence des fractures de la hanche chez les femmes japonaises.

Trois groupes de femmes ménopausées ont donné leur consentement éclairé pour participer à l'étude. Le premier groupe comprenait 49 femmes japonaises vivant à l'est du Japon (Tokyo). Le deuxième groupe comprenait 25 femmes japonaises vivant à l'ouest du Japon (Hiroshima) et le troisième regroupait 31 femmes britanniques. Les concentrations de MK-7 entre ces trois zones différaient. Le taux de MK-7 plasmatique était le plus élevé à Tokyo, celui d'Hiroshima était significativement inférieur à la valeur de Tokyo ( $P < 0.0005$ ) et celui du Royaume-Uni était significativement inférieur à celle d'Hiroshima ( $P < 0.005$ ).



**Figure 11 :** *Corrélation entre l'incidence de la fracture de la hanche chez les femmes japonaises et la dépense financière par ménage pour le natto, d'après Kaneki M, Hedges SJ et al (88)*

Une corrélation inverse statistiquement significative a été trouvée entre l'incidence de la fracture de la hanche chez les femmes japonaises et la dépense financière par ménage pour le natto, aliment riche en vitamine K2 ( $P < 0.03$ ) (88) (cf figure 11 ci-dessus).

Il existe au moins cinq types d'aliments dérivés du soja énumérés dans le rapport annuel du gouvernement japonais (miso, tofu, sauce de soja etc). Parmi ces aliments, le natto est l'aliment consommé principalement dans l'est du Japon où se trouve Tokyo. La consommation de natto présentait une corrélation significative avec l'incidence relative de la fracture de la hanche ( $P = 0.033$ ) (88).

Des taux significativement plus élevés de MK-7 plasmatiques ont été observés chez les femmes mangeant du natto au moins deux fois par semaine. La comparaison des niveaux plasmatiques

de MK-7 entre le groupe mangeant du natto au moins deux fois par semaine et le groupe mangeant du natto une fois par semaine montrait une différence statistiquement significative avec une  $P < 0.02$  (88). La comparaison entre le groupe mangeant du natto au moins deux fois par semaine et le groupe mangeant du natto moins d'une fois par semaine montrait également une différence statistiquement significative avec une  $P < 0.0005$  alors qu'il n'y avait pas de différence significative dans le taux de vitamine K1 plasmatique, le taux de triacylglycérides et l'âge chez ces trois sous-groupes (88).

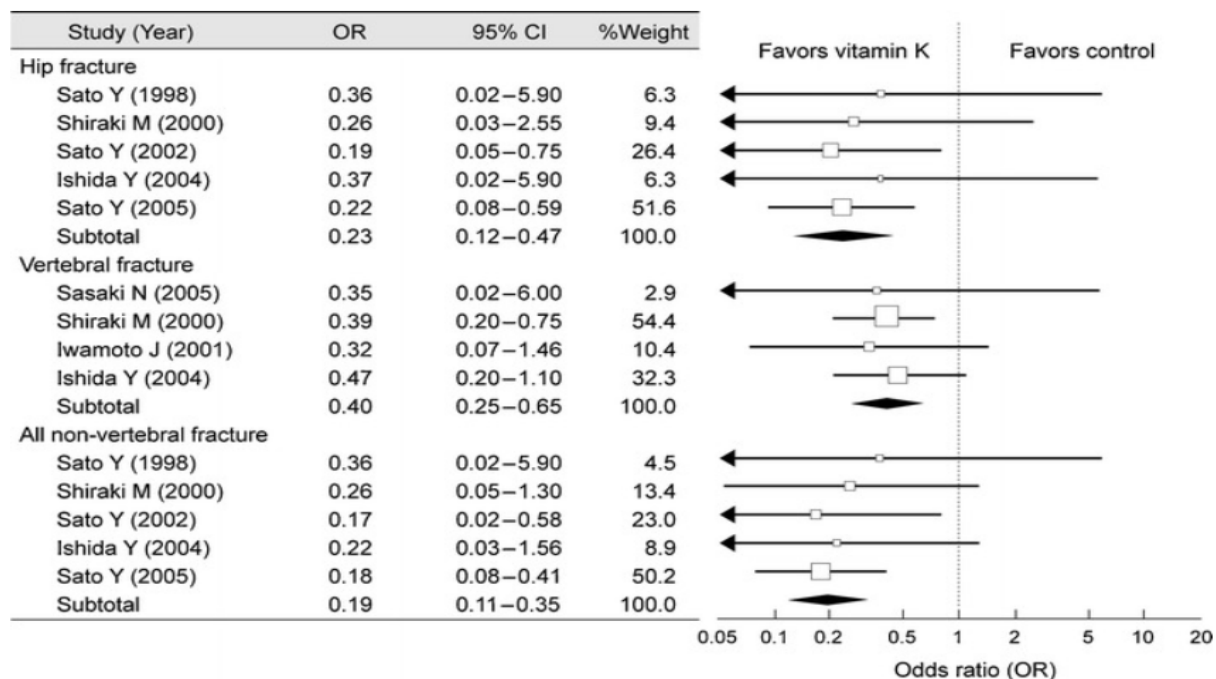
Cette étude à l'origine d'une corrélation inverse entre l'incidence des fractures de la hanche et la consommation de natto chez les femmes japonaises, suggère la possibilité que l'apport de natto puisse contribuer à réduire le risque de fracture en augmentant les niveaux plasmatiques de MK-7.

Ces résultats appuient l'hypothèse selon laquelle les besoins alimentaires en vitamine K devraient être basés sur la santé osseuse ainsi que sur la coagulation sanguine.

#### **1.4.2. Les études interventionnelles utilisant la vitamine K2**

Plusieurs groupes de recherche ont mené des études interventionnelles sur l'effet de la supplémentation en vitamine K en relation avec les variations des taux plasmatiques d'ostéocalcine, de densité minérale osseuse ou de taux de fractures. Une méta-analyse réalisée en 2006 par Cockayne S et d'autres scientifiques (91) avait pour objectif de déterminer si la supplémentation en vitamine K1 ou en ménaquinone-4 pouvait réduire la perte osseuse et prévenir les fractures. Elle s'est appuyée sur des études contrôlées randomisées dans lesquelles la supplémentation en vitamine K1 variait de 1 à 10 mg et la supplémentation en

vitamine K2 allait de 15 à 45 mg. Seules les études homogènes, c'est à dire réalisées chez les personnes âgées à risque de fracture étaient combinées.



**Figure 12 :** Résultats des études évaluant l'effet de la supplémentation en ménaquinone sur l'incidence de fractures d'après Cockayne et al (91)

La figure 12 ci-dessus regroupe uniquement des études ayant des résultats de fracture. Ces études utilisaient uniquement la ménaquinone dans la supplémentation. La supplémentation en ménaquinone a donc considérablement réduit le taux de fractures de la hanche (OR 0,23, IC à 95%: 0,12, 0,47), le taux de fractures vertébrales (OR 0,40, IC à 95%: 0,25, 0,65) et de toutes les fractures non vertébrales (OR 0,19, IC à 95%: 0,11, 0,35) (91) (cf : figure 12). Les différences de risque combinées ont également montré un effet positif significatif de la supplémentation. Lorsque les données des populations à haut risque de fractures ont été supprimées, les effets sur la fracture de la hanche n'étaient pas statistiquement significatifs, mais les effets observés sur les fractures vertébrales (4 ECR, OR 0,40, IC à 95%: 0,25 ; 0,65) et sur toutes les fractures non vertébrales (2 ECR, OR 0,24, IC à 95%: 0,07 ; 0,84) étaient

significatifs (91). Toutes à l'exception d'une étude ont montré un avantage de la supplémentation en vitamine K2 pour la DMO (91).

Signalons qu'aucune étude incluse n'a signalé d'effet indésirable lors de la supplémentation en vitamine K1 ou K2.

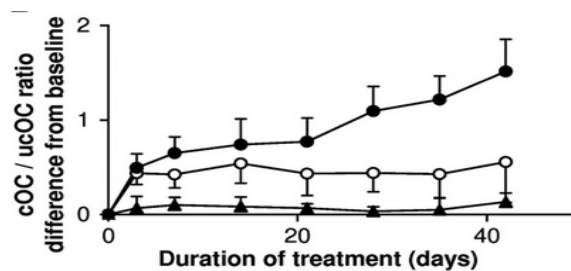
Toutes les études ont montré un bénéfice de la supplémentation en vitamine K1 et de la menaquinone-4 sur la DMO, avec une différence moyenne standardisée de 0,27 (IC à 95%, 0,03-0,50; P = 0,02) (91).

Cette étude suggère que la supplémentation en menaquinone réduit la perte osseuse et l'incidence des fractures chez les patients japonais.

Si la majorité des études analysant l'impact des vitamines K sur l'ostéoporose a utilisé une population féminine, plus touchée par l'ostéoporose que la population masculine (62), quelques études ont été rapportées chez les hommes avec des résultats similaires (62,82,83).

D'autre part, le bénéfice de la K2 est supérieur s'il n'y a pas de déficit en vitamine D, car la vitamine D est nécessaire à la synthèse d'ostéocalcine (12–14).

Une autre étude a évalué l'impact de la supplémentation quotidienne par voie orale et à long terme en MK-7 ou en vitamine K1 sur la carboxylation de l'ostéocalcine (92). Les deux vitamines ont permis une augmentation rapide de la carboxylation de l'ostéocalcine les trois premiers jours de l'étude mais seule la vitamine K2 a permis une augmentation continue de la carboxylation les jours suivants du traitement (cf figure 13) (92). Cette étude suggère que la carboxylation de l'ostéocalcine par MK-7 est plus efficace que la phylloquinone, la demi-vie de MK-7 étant plus longue que celle de K1 (92).

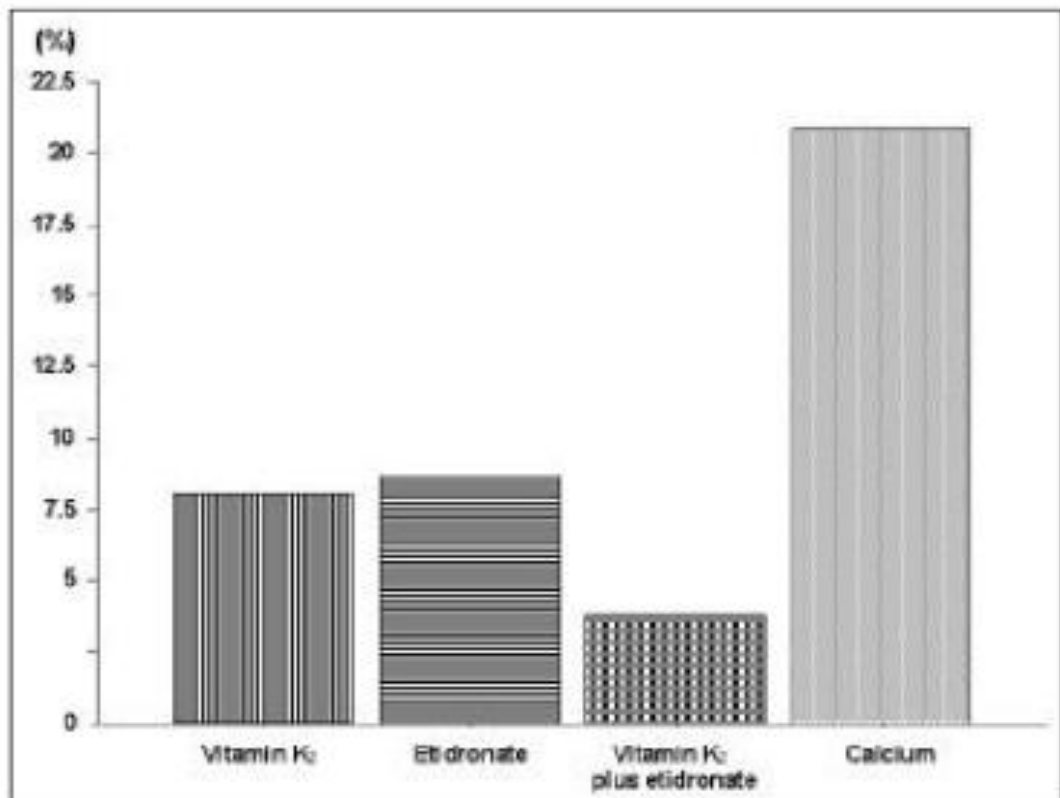


**Figure 13 :** Carboxylation de l'ostéocalcine par les vitamines K1 et MK-7 d'après Schurgers et ses collaborateurs (92)

Malgré ces études cliniques en faveur d'un bénéfice de la supplémentation en vitamine K2, seule une large étude contrôlée randomisée sur un grand nombre de sujets étudiant la supplémentation de vitamine K et la survenue de fractures permettrait de valider cette relation. En effet, ce type d'étude manque à la littérature scientifique.

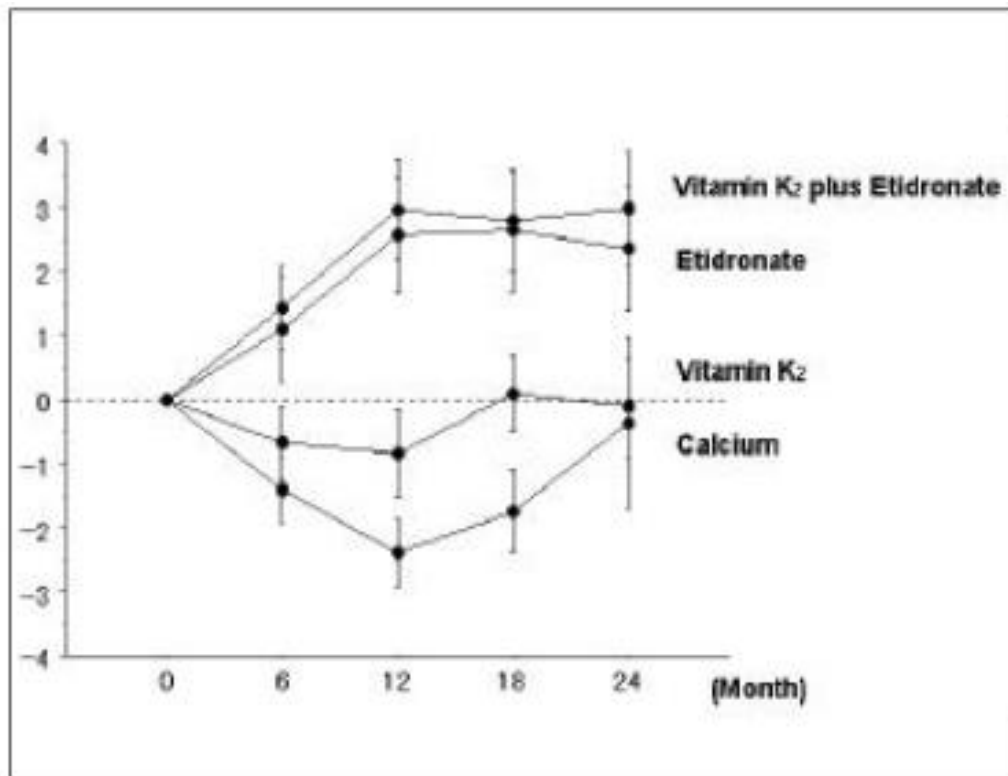
- **Comparaison de l'effet de la supplémentation en vitamine K avec celui des traitements anti-ostéoporotiques :**

Dans une étude japonaise réalisée chez 98 femmes ménopausées (93), l'effet de la supplémentation en MK-4 seule en comparaison avec la prise d'etidronate, anti-ostéoporotique de la famille des biphosphonates, a montré des différences sur l'incidence de fractures vertébrales. Des femmes prenant de la vitamine K2 à une dose de 45 mg par jour ont eu un taux de fracture de 8,0% au bout de 24 mois, semblable à celui de 8,7% pour ceux qui prenaient le traitement médicamenteux (cf figure 14). Les femmes prenant à la fois la MK-4 et le médicament avaient un taux de fracture le plus fortement diminué soit 3,8%. A l'inverse, dans le groupe placebo n'ayant reçu ni vitamine K2 ni traitement médicamenteux, le taux de fractures osseuses était de 21% (93).



*Figure 14 : Pourcentage de fractures en fonction de la supplémentation en vitamine K et/ou du traitement par l'étidronate selon Iwamoto et al (93)*

En revanche, l'association de l'étidronate à la vitamine K2 n'a pas eu d'impact sur la DMO, comme le montre la figure 15 ci-dessous.



**Figure 15 :** Effet du traitement par étidronate associé ou non à la supplémentation en vitamine K<sub>2</sub> sur la densité minérale osseuse d'après Iwamoto et al (93)

Une autre étude appelée étude YOPS (94) a comparé l'effet de plusieurs médicaments indiqués dans l'ostéoporose sur la DMO, en évaluant les marqueurs osseux biochimiques et l'incidence des fractures vertébrales chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose. Celle-ci a évalué 396 femmes ménopausées, réparties au hasard dans six groupes de taille égale: un premier groupe traité par hormonothérapie substitutive (œstrogène conjugué 0,625 mg/j plus médroxyprogestérone 2,5mg/j), un deuxième groupe par étidronate (deux semaines de traitement avec 200 mg/j suivies de 10 semaines de traitement sans médicament), un troisième par calcitonine d'anguille (20UI/semaine), un quatrième par alfacalcidol, précurseur de la vitamine D (1µg/j), et un cinquième par vitamine K<sub>2</sub> (MK-4 à 45 mg/j) ; le groupe témoin n'avait aucun traitement.



Les variations moyennes de la DMO observées entre le début de l'étude et deux ans après étaient de +2,0% pour le groupe prenant des hormones, de +1,6% pour la calcitonine, de -0,5% pour l'etidronate, de -1,9% pour la vitamine K2, de -3,6% pour l'alfacalcidol (précurseur de la vitamine D), et de -3,3% pour le contrôle (94).

Dans l'étude YOPS (94), le traitement hormonal substitutif, le traitement par etidronate, par la calcitonine ou encore par la vitamine K2 pris isolément étaient efficaces pour réduire le risque de nouvelles fractures vertébrales chez les femmes atteintes d'ostéoporose. Seul l'alfacalcidol (précurseur de la vitamine D) n'a pas eu de bénéfice significatif sur l'incidence des fractures vertébrales. Le groupe témoin avait 26% de nouvelles fractures vertébrales au cours de l'étude (94). Ainsi, il est possible que les avantages observés résultent du taux relativement élevé de fractures dans le groupe témoin (94). De plus, la vitamine K2 et l'etidronate n'ont eu que des effets modestes sur la réduction du taux de perte osseuse (94).

Pour plus de détails, les risques relatifs de fracture vertébrale obtenus dans les différents groupes de traitement en comparaison au groupe témoin, étaient de 0,35 (intervalle de confiance à 95%: 0,14 à 0,83) pour le traitement hormonal, de 0,40 (IC à 95%: 0,17 à 0,92) pour l'etidronate, 0,41 (IC à 95%: 0,17 à 0,93) pour la calcitonine, 0,56 (IC à 95%: 0,26 à 1,12) pour l'alfacalcidol et 0,44 (IC à 95%: 0,20 à 0,99) pour la vitamine K2 (94).

### **1.4.3. Etudes expérimentales**

De nombreuses études effectuées chez l'animal ont analysé l'effet de la supplémentation en vitamines K sur les différents paramètres osseux.

Une étude a étudié l'effet de la supplémentation en phylloquinone ou MK-4 à long terme sur la DMO, la résistance osseuse, et les marqueurs du métabolisme osseux dans un système in

vivo utilisant des rats (95). Ces résultats ont suggéré que la Phylloquinone (vitamine K1) aurait des effets bénéfiques sur l'augmentation du Contenu Minéral Osseux (CMO) et la DMO fémorale, tandis que la ménaquinone aurait des effets bénéfiques sur l'augmentation du CMO fémoral, du volume et de la largeur de l'os ainsi que sur les paramètres de résistance osseuse (95).

Deux autres études évaluant les effets osseux de la supplémentation en MK-4 sur des rats, ont montré qu'elle permettait de conserver la masse osseuse après ovariectomie mais ces études ont eu une durée très courte de 2 semaines (96,97).

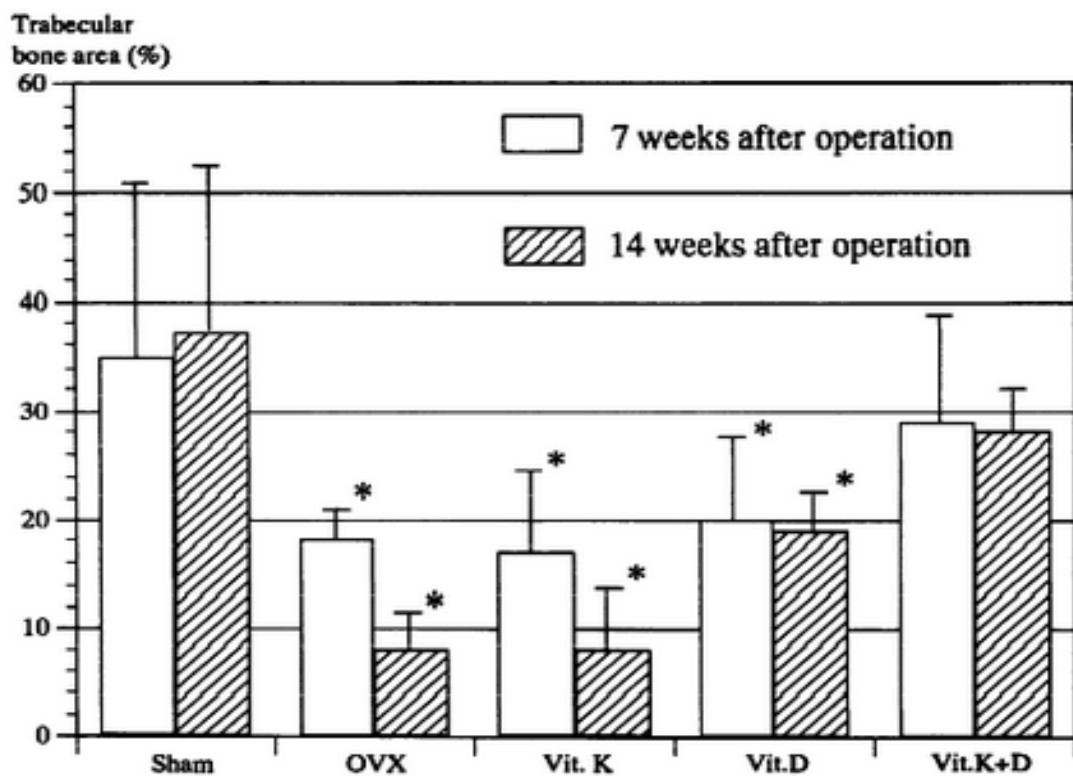
L'impact de la supplémentation plus ou moins importante en phylloquinone ou en MK-4 chez des rattes (98) ovariectomisées en début d'étude pour déclencher le processus d'ostéoporose ont été comparées à un groupe de rattes non ovariectomisées supplémentées en phylloquinone à la dose la plus faible. Cette étude n'a pas révélé de modification de renouvellement osseux, de la masse osseuse, ou encore de la DMO du fémur dans les différents groupes malgré un apport en vitamine K1 environ 50000 fois supérieure à celle recommandée chez l'homme.

- Association de la vitamine K2 avec la vitamine D

L'effet de la supplémentation en vitamine K2 et/ou en vitamine D a été étudiée sur la perte osseuse induite par ovariectomie chez des rattes âgées ovariectomisées (OVX) (99).

La perte osseuse chez les rattes ovariectomisées et supplémentées en vitamine K2 ou en vitamine D prises de façon isolées était plus importante par rapport au groupe non OVX, en revanche, le groupe OVX supplémenté à la fois en vitamine K2 et en vitamine D ne présentait aucune perte osseuse significative par rapport au groupe non OVX (cf figure 16).

Les résultats de cette étude indiquent que les vitamines K2 et D peuvent avoir un effet synergique sur la réduction de la perte osseuse. Ceci est une information précieuse pour le traitement de la perte osseuse en postménopause. En effet, plusieurs études de supplémentation en K2 auraient des effets limités en cas de déficit en vitamine D puisque cette dernière est nécessaire à la synthèse d'ostéocalcine (12–14).



*Figure 16 : Surface de l'os trabéculaire (en %) dans le tibia proximal des rats ovariectomisés selon leur supplémentation en vitamine K2 et /ou en vitamine D d'après Matsunaga S et al (99).*

□ : données de 7 semaines après l'opération

▨ : données de 14 semaines après l'opération.

Sham : Groupe témoin non ovariectomisé ; OVX : groupe ovariectomisé non supplémenté ; Vit. K: groupe ovariectomisé et supplémenté en vitamine K2 ; Vit. D: groupe ovariectomisé et

*supplémenté en vitamine D ; Vit. K + D: groupe ovariectomisé et supplémenté en vitamine K et vitamine D . Les valeurs exprimées en moyenne  $\pm$  SEM. \*  $P < 0,05$ , significativement différent du groupe non ovariectomisé aux mêmes semaines*

Une autre étude a évalué l'influence du taux de vitamine D3 plasmatique sur l'effet inhibiteur de la vitamine K2 dans la perte osseuse. Pour cela, une dose de vitamine K2 a été administrée quotidiennement à des ratte ovariectomisées (OVX) ou non suivant un régime enrichi en vitamine D3 (VD+) ou déficient (VD -) (99).

Chez des ratte OVX, supplémentées en vitamine D3 et vitamine K2, le taux de vitamine D3 plasmatique est significativement supérieur ( $p < 0.01$ ) et la DMO du fémur significativement augmentée par rapport aux ratte OVX supplémentées seulement en vitamine D3 (cf figure 17).

Ces résultats suggèrent que la vitamine K2 agit en synergie avec la vitamine D sur la perte osseuse et affecte le taux de vitamine D3 dans le plasma (99). Ces résultats sont en accord avec ceux de l'étude de Koshihara (100) réalisée in vitro, selon lesquelles les vitamines K2 et D3 ont un rôle complémentaire dans la minéralisation chez l'animal.

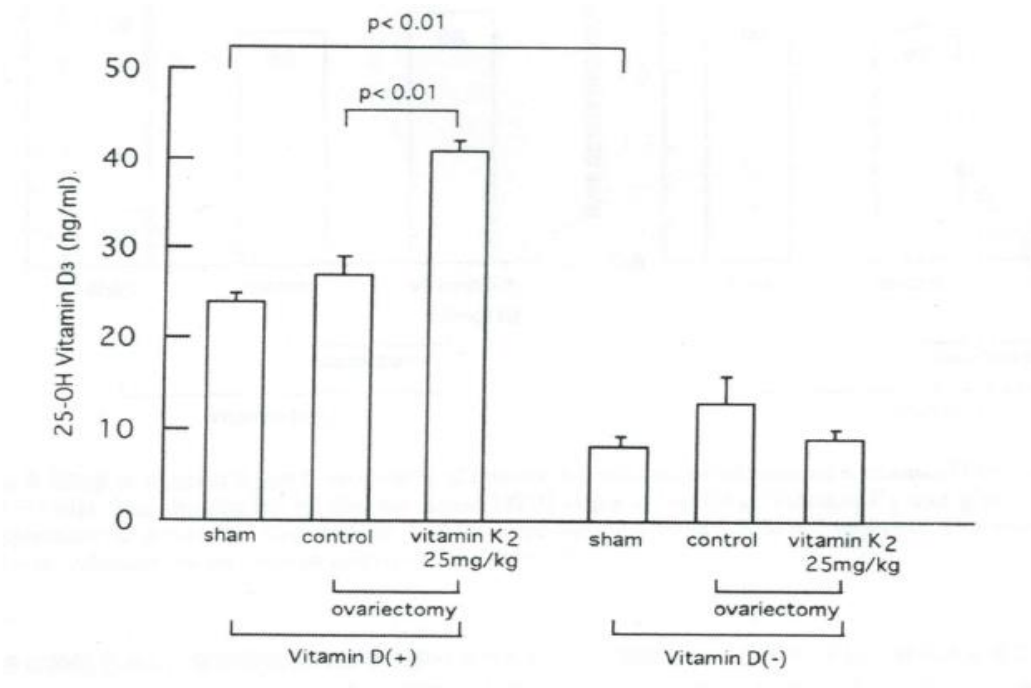


Figure 17 : Impact de la supplémentation en vitamine K2 et/ou en vitamine D sur le taux plasmatique de vitamine D chez des rats d'après Matsunaga S et al (99)

#### **RÉSUMÉ : Rôle de la vitamine K dans la santé osseuse**

La carboxylation de l'ostéocalcine est une mesure sensible permettant d'évaluer le statut de la vitamine K. De nombreuses études montrent que l'alimentation fournirait une quantité insuffisante de vitamine K et plus précisément de vitamine K2 pour obtenir une  $\gamma$ -carboxylation maximale de l'ostéocalcine. Des chercheurs définissent aujourd'hui la carence en vitamine K non pas par des mesures de coagulation telles que l'INR mais par une  $\gamma$ -carboxylation non maximale de protéines dépendantes de la vitamine K. Plusieurs études concluent à une association inverse entre le taux d'ucOC, et la Densité Minérale Osseuse (DMO) ou le taux de fractures de la hanche chez les femmes ménopausées. Les études ne montrent pas d'association aussi claire entre l'apport en vitamine K1 et la DMO ou le risque relatif de fracture qu'avec la vitamine K2.

L'intérêt pour la vitamine K2 dans la perte osseuse peut être attribuée à une étude épidémiologique qui a analysé les disparités régionales des taux sanguins de MK-7 et des taux de fractures entre les habitants de l'est et de l'ouest du Japon. A l'est du Japon où le natto, aliment riche en MK-7, est très populaire, le taux sanguin de MK-7 est significativement plus élevé que chez les habitantes de l'ouest qui en mangent rarement et l'incidence de fractures de la hanche est également beaucoup plus élevée à l'ouest. Une méta-analyse de forte puissance statistique établit également une association inverse significative entre la supplémentation en ménaquinone et le taux de fractures vertébrales et non vertébrales. 100 $\mu$ g/jour de MK-7 correspondrait à la dose minimale efficace pour assurer une bonne santé osseuse, sans impacter l'INR.

## **2. Le rôle de la vitamine K dans la calcification vasculaire**

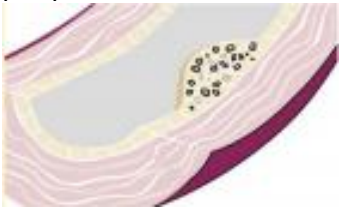
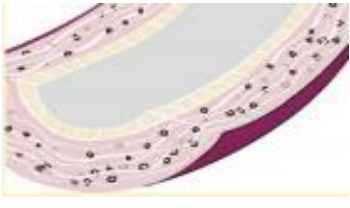
### **2.1. La calcification vasculaire**

#### **2.1.1. Généralités**

La calcification vasculaire est un processus dans lequel le minéral est déposé dans les vaisseaux sanguins, principalement dans les grandes artères élastiques et musculaires, telles que l'aorte, la cornée, les artères carotidiennes et ilio-fémorales, ou dans les valves cardiaques (101).

La calcification de l'artère coronaire est reconnue comme un prédicteur indépendant de la maladie cardiovasculaire et de la mortalité (101).

La minéralisation du vaisseau peut être localisée soit dans la tunique interne, soit dans la média du vaisseau. La calcification de l'intima est associée à l'athérosclérose et entraîne une calcification des plaques athéroscléreuses, alors que la calcification des médias est plus généralisée et se retrouve principalement chez les personnes âgées et chez les patients atteints d'Insuffisance Rénale Chronique, d'ostéoporose, d'hypertrophie, d'hypertension ou de diabète. Les caractéristiques distinctives de l'intima et de la calcification médiane sont décrites dans le tableau 9 ci-dessous.

Critères	Calcification de l'intima	Calcification de la media
Modèle de calcification	Artériosclérose locale, répartie en plaques  (101)	Artériosclérose « généralisée »  (101)
Facteurs de risques	Dyslipidémie, hypercholestérolémie	Age, diabète, ostéoporose, hypertension
Mécanismes moléculaires	Inflammation Stress oxydatif Apoptose	Transdifférenciation des cellules musculaires lisses vasculaires en cellules osseuses (ostéoblastes, ostéoclastes) et perte des inhibiteurs de la calcification comme le MGP, le pyrophosphate (PPi) ou la protéine fetuine.
Conséquences	Formation de plaques : sténose Calcification des plaques d'athérome et modification de leur stabilité	Raidissement artériel : augmentation de la pression sanguine pulsée
Complications	Ischémie, infarctus	Hypertension systolique et hypertrophie du ventricule gauche

*Tableau 9 : Calcification de la média et de l'intima et conséquences d'après Veerle Persy et Patrick d'Haese (101)*

### 2.1.2. Mécanisme de la calcification vasculaire

Auparavant, la calcification vasculaire était considérée comme un processus passif et, une fois présent, une caractéristique irréversible. Maintenant, la calcification intimale et médiale est attribuée à un processus actif avec des inhibiteurs et des stimulateurs de la calcification (102).

Ce processus de transdifférenciation des cellules musculaires lisses des vaisseaux (CMLV) en un phénotype ostéogénique et le processus de minéralisation artérielle peuvent être expliqués par l'origine mésenchymateuse commune des CMLV et des cellules osseuses d'après Veerle Persy et Patrick d'Haese (101). Ce processus est induit par divers stimuli, et notamment des niveaux élevés de phosphate et de calcium, de phosphatase alcaline, de BMP-2, de

lipoprotéines de basse densité oxydées (LDL), d'interleukine (IL) -4, de TGF- $\beta$ , d'un taux d'urée important dans le sang (101) mais aussi par des stimuli athérogènes, par les cytokines inflammatoires, les lipides oxydés, le glucose élevé et le stress oxydatif (103,104).

Les CMLV peuvent acquérir un phénotype de type ostéoblastique mais aussi de type chondrocytaire par transdifférenciation. La protéine SOX9 et la protéine collagénique de type II qui est une protéine de la matrice chondrocytaire, sont des facteurs de transcription spécifiques des chondrocytes qui ont été observés dans les aortes calcifiées des rats atteints d'insuffisance rénale chronique ainsi que dans le tissu aortique humain (101,105). Ce phénomène de transdifférenciation chondrocytaire et ostéogénique des CMLV peut faire penser à la formation osseuse endochondrale qui a lieu normalement avant l'âge adulte (101).

La protéine nucléotide pyrophosphatase phosphodiesterase 1 appelée également NPP-1 a été reconnue comme protéine jouant un rôle dans la prévention de la calcification vasculaire. En effet, la métaplasie cartilagineuse artérielle, la calcification vasculaire, et la calcification du cartilage articulaire, sont des caractéristiques communes dans le phénotype de souris ne pouvant pas exprimer la NPP1 (101,106) ou ne pouvant pas exprimer la protéine vitamine K dépendante MGP (68,101). La NPP1 hydrolyse l'ATP pour générer du PP (i), un inhibiteur physicochimique de la croissance des cristaux d'hydroxyapatite (106). Dans l'os, le rapport Pi/PPi (phosphate/pyrophosphate) est un régulateur important de la chondrogenèse. La déficience en PPi chez des souris n'exprimant pas la NPP1, entraîne une calcification vasculaire inhibée par une supplémentation en PPi permettant de rétablir le rapport Pi/PPi (101,106).



Il a été montré que la paroi des vaisseaux est un milieu propice à l'activité des ostéoclastes. Dans l'os, la différenciation des ostéoclastes et leur activité sont régulées par les cytokines produites par les ostéoblastes tels que le facteur stimulant la prolifération des macrophages (M-CSF), le ligand du récepteur RANK (RANKL) et des cytokines inhibitrices telles que l'ostéoprogesterine (OPG), IL-18 et IL-12 (101,107) qui ont déjà été retrouvées dans des parois artérielles. Le M-CSF est d'ailleurs exprimé à la fois par les cellules endothéliales et les CMLV (101). RANKL n'est généralement pas exprimé dans les artères normales, mais a été détecté dans les lésions athéroscléreuses et calcifiées (101,108,109) et dans les cellules endothéliales stimulées (110).

**Aujourd'hui, les scientifiques ne trouvent pas de réponse aux questions suivantes : La calcification vasculaire est-elle réversible ? Peut-elle disparaître à l'aide de thérapie ? et si oui quels sont les mécanismes de la « décalcification » ?**

Des preuves in vitro indiquent que les ostéoclastes peuvent résorber la phase minérale dans les vaisseaux sans compromettre son intégrité, indiquant que le recrutement ou la production de cellules de type ostéoclaste dans un milieu calcifié serait un moyen d'induire la régression du processus de calcification vasculaire (111). D'après Veerle Persy et Patrick d'Haese, les résultats des études actuelles (101,111) indiquent que la résorption des calcifications dans les vaisseaux semble inhibée, contrairement à la résorption osseuse. En effet, les ostéoblastes actifs retrouvés dans le tissu osseux, commencent le cycle de remodelage osseux en favorisant le recrutement et l'activation des ostéoclastes, tandis que des cellules vasculaires bien qu'ayant un phénotype ostéoblastique, inhibent la résorption des calcifications vasculaires. Cela pourrait expliquer le caractère progressif de la calcification vasculaire (101). Les protéines

MGP vitamine K dépendantes participent aussi à ce phénomène en prévenant le risque de dépôts calciques dans les vaisseaux.

L'hypothèse de l'association entre les maladies cardiovasculaires, la calcification vasculaire et l'ostéoporose est appelée « paradoxe de la calcification » et naît au 19<sup>ème</sup> siècle. Si aucune relation de cause à effet n'a encore pu être établie entre ces maladies, de nombreuses études chez l'animal et chez l'homme suggèrent la possibilité d'une association entre ostéoporose et athérosclérose, selon des mécanismes complexes (112).

D'après Gérald Rajzbaum (112), « L'analyse du contenu minéral de la paroi vasculaire athéromateuse montre la présence de calcium, de phosphore et d'hydroxyapatite. La paroi artérielle calcifiée est formée d'un tissu histologiquement très proche de l'os avec la présence de cellules ostéoblastes et ostéoclastes " like ". Des protéines initialement considérées comme caractéristiques du tissu osseux telles que l'ostéopontine, la bone morphogenetic protein-2, la protéine MGP, le RANK-L (receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand) et l'ostéoprotégérine sont également retrouvées dans les plaques athéromateuses, et sont exprimées par les cellules vasculaires in situ et in vitro. »

Les mécanismes précis à l'origine de ce phénomène restent à élucider. Les médiateurs et les voies impliqués dans le paradoxe de la calcification sont centrés autour de la transdifférenciation des CMLV en cellules osseuses (112). Des différences dans les rapports OPG / RANKL et Pi / PPI, ainsi que des différences dans la réponse au TGF- $\beta$  dans les deux tissus, ont été impliquées dans le réglage de la minéralisation osseuse et de la calcification des vaisseaux et pourraient être un indice du mécanisme du paradoxe de la calcification (112).

Dans l'ostéoporose post-ménopausique, une corrélation négative entre la densité minérale osseuse et la calcification vasculaire a été détectée dans plusieurs études transversales et longitudinales utilisant différentes techniques (112).

Si l'existence du paradoxe de la calcification est confirmée, les traitements visant les troubles osseux pourraient avoir de sérieuses implications pour la santé cardiovasculaire et vice versa.

## **2.2. Relation entre les protéines Vitamine K Dépendantes et la calcification**

Comme mentionné dans la partie I, la vitamine K est un cofacteur essentiel pour la  $\gamma$ -carboxylation. Les résidus glutamate sont présents dans un petit groupe de protéines, comme l'ostéocalcine présente dans l'os, mais aussi la MGP, puissant inhibiteur de la calcification vasculaire. Au vu de cela, la vitamine K offre des perspectives thérapeutiques intéressantes et sa supplémentation a permis de régresser la calcification des médias artérielles induite par la warfarine chez les rats (102).

### **2.2.1. Caractéristiques générales de la protéine MGP et son rôle dans la calcification**

La MGP est une protéine de 14 kDa exprimée dans divers tissus, y compris le cœur, les poumons, les reins, la peau et la paroi artérielle, où elle est synthétisée par les chondrocytes, les cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV), les cellules endothéliales, et les fibroblastes. La MGP subit une modification post-traductionnelle : la carboxylation du glutamate. L'activité inhibitrice de la MGP dépend entièrement de ses résidus Gla (glutamate) post-traductionnellement modifiés (69) et, par conséquent, de la vitamine K, cofacteur de la  $\gamma$ -carboxylation .

L'utilisation d'anticorps reconnaissant des formes carboxylées (cMGP) ou non carboxylées (ucMGP) de MGP ont révélé une association entre l'expression vasculaire de l'ucMGP et la minéralisation vasculaire (113). Par conséquent, le cMGP et l'ucMGP sont des biomarqueurs potentiels pour la minéralisation vasculaire chez les patients (113).

Chez l'homme, le syndrome de Keutel est une maladie orpheline liée à des mutations du gène codant pour la MGP (114). Il est caractérisé généralement par une calcification anormale des cartilages des oreilles, du nez, du larynx, de l'arbre trachéo-bronchique et des vertèbres (114). Les malades présentent également une dysmorphie du visage (114). Seuls trente cas ont été décrits à ce jour dans la littérature, et la calcification vasculaire retrouvée chez des personnes avec un taux de ucMGP élevé, n'apparaît pas dans les descriptions cliniques de ce syndrome (114).

La fonction de la MGP dans la calcification artérielle a été mise en évidence avec une étude effectuée chez des souris MGP-/- ne pouvant pas exprimer la protéine MGP (68). Ces dernières sont mortes 8 semaines après la naissance, à cause d'une rupture des gros vaisseaux sanguins comme l'aorte, liée à une calcification vasculaire importante (68). Une biopsie a permis de constater que les fibres élastiques des vaisseaux étaient fragmentées et calcifiées, et que certaines CMLV avaient perdu leur phénotype contractile et avaient acquis un phénotype ostéochondrogénique (68).

Les CMLV contractiles synthétisent la MGP qui, en présence d'une quantité suffisante de vitamine K, est produite sous sa forme carboxylée (cMGP) empêchant ainsi la minéralisation (104) tandis que les CMLV traitées avec des AVK synthétisent de l'ucMGP entraînant une minéralisation accrue et accélérée (104,115).

Les CMLV contractiles possèdent une machinerie entièrement fonctionnelle pour synthétiser le cMGP, qui permettrait de maintenir la matrice extracellulaire exempte de calcification (104). La MGP sous sa forme active soutient la fonction des CMLV contractiles en maintenant l'élasticité vasculaire (104). En cas de carence en vitamine K et en présence de MGP non carboxylée (ucMGP), les fibres élastiques peuvent commencer à se calcifier (116), entraînant le détachement des CMLV et conduisant à un phénotype de CMLV biosynthétique (101,104,117).

Les CMLV biosynthétiques et actives produisent des vésicules matricielles (VM) dans l'environnement extracellulaire contenant du cMGP qui prévient des calcifications de la matrice extracellulaire (101). Cependant, si la minéralisation est importante, les VMs sont chargées d'ucMGP et sont à l'origine de la minéralisation (101,104,118). À son tour, la minéralisation des cristaux induit l'apoptose des CMLV (101,104,119), augmentant ainsi la minéralisation.

Un taux élevé de phosphate et une matrice extracellulaire minéralisée peuvent induire une différenciation ostéogénique des CMLV (101,104,120). Les CMLV ostéogéniques produisent moins de MGP et commencent à synthétiser des protéines associées aux os. De plus, elles sont plus sensibles à l'apoptose, et favorisent ainsi la minéralisation extracellulaire (101). Les cellules endothéliales sont connues pour produire de la MGP et sont les cellules les plus proches du compartiment plasmatique. Leur contribution à la concentration plasmatique de MGP pourrait être significative (101,104,121).

### 2.2.2. Mode d'action de la MGP sur BMP-2

La capacité de MGP à maintenir les CMLV dans le phénotype contractile peut s'expliquer par sa liaison à la Protéine Morphogénétique 2 (BMP-2) (104,122). La découverte de la BMP-2, dans les plaques athéroscléreuses suggère que la minéralisation vasculaire est un processus similaire à celui de la formation osseuse (103,104). En effet, la BMP-2 est un facteur de croissance, et un stimulateur ostéogénique.

Caractéristiques des souris	Activité de la BMP-2	Etat des vaisseaux
Souris ApoE <sup>-/-</sup> et MGP <sup>+/+</sup>	Diminuée	Diminution des lésions athéroscléreuses, de la calcification intimale et médiale et de l'inflammation.
Souris ApoE <sup>-/-</sup> et MGP <sup>-/-</sup>	Augmentée	Calcification diffuse de la média aortique.

*Tableau 10 : Activité de la BMP-2 et état des vaisseaux chez des souris transgéniques*

*MGP<sup>+/+</sup> ou MGP<sup>-/-</sup> n'exprimant pas l'ApoE d'après Schurgers et Yao (104,123).*

Des souris transgéniques ApoE<sup>-/-</sup> n'exprimant pas l'apolipoprotéine E, protéine essentielle dans le catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides, et développant donc plus facilement de l'athérosclérose ont été étudiées (104,123). La surexpression de la MGP provoquée chez ces souris MGP<sup>+/+</sup> et ApoE<sup>-/-</sup> a réduit l'activité des BMP vasculaires, la taille des lésions athéroscléreuses, la calcification intimale et médiale et l'inflammation (104,123) (cf tableau 10). Inversement, des souris MGP<sup>-/-</sup>, ApoE<sup>-/-</sup> présentent des BMP avec une activité augmentée, à l'origine d'une calcification diffuse des cellules médiales vasculaires dans les aortes déficientes en MGP (104,123), suggérant un rôle clé pour la protéine MGP dans la suppression de la minéralisation vasculaire induite par BMP-2 (104,123,124). La MGP ne semble se lier à la BMP-2 que sous sa forme carboxylée (125).

### 2.2.3. Un statut de biomarqueur non atteint pour la MGP

Si l'ostéocalcine est « largement acceptée comme marqueur du renouvellement osseux » (66), ça n'est pas encore le cas de la MGP dans la calcification des vaisseaux.

Les biomarqueurs circulants sont utiles car ils permettent de prédire rapidement et de manière non invasive et rentable la maladie (104).

L'utilisation d'anticorps spécifiques de conformation, anti-ucMGP et anti-cMGP ont permis d'étudier la localisation de l'ucMGP et de la cMGP à la fois dans les tissus et dans la circulation, et de rapporter que l'ucMGP était significativement présente dans des milieux où les parois vasculaires sont calcifiées alors que la cMGP y était pratiquement absente (104,113). La MGP circulante n'a aucune fonction biologique connue (69,104), et sa concentration dans les tissus reflète sa synthèse locale (104).

Pour la minéralisation ectopique, les biomarqueurs potentiels comprennent l'ostéoprotégérine, la fétuine-A, le facteur de croissance des fibroblastes-23 et la MGP (104).

La particularité de MGP est sa capacité à pouvoir se moduler fonctionnellement lors d'une supplémentation en vitamine K ou lors d'une administration d'AVK, reflétée par les taux de la cMGP et d'ucMGP. Des anticorps spécifiques de conformation contre cMGP et ucMGP permettent de détecter la présence de ces molécules, d'évaluer l'association entre les différentes formes carboxylées de la MGP et la minéralisation ectopique puis de vérifier si ces molécules ont des caractéristiques de biomarqueurs de maladies caractérisées par une minéralisation ectopique (104,113).

Les niveaux circulants et les isoformes de la MGP atteignant la circulation sanguine sont déterminés par le taux de synthèse locale de MGP et la contribution des parois vasculaires

dans sa synthèse, l'activité de la MGP dans les tissus, la liaison de cette molécule aux tissus calcifiés et le taux de dégradation de cette protéine (104).

Les premiers essais d'analyse des concentrations de MGP dans le plasma ne mesuraient que la protéine circulante totale et ne faisaient pas de distinction entre les populations de protéines présentant des modifications post-traductionnelles de phosphorylation et de carboxylation (104). A ce jour, aucune conclusion définitive ne peut attribuer le statut de biomarqueur à la protéine MGP.

Un groupe de patients avec une IRC présentaient des taux circulants de dp-ucMGP augmentant avec la sévérité de l'IRC, et significativement corrélés avec la minéralisation vasculaire chez les insuffisants rénaux sévères (104,126). Dans une autre étude, ce taux était près de 5 fois plus élevé que celui de personnes sans IRC ( $P < 0.001$ ) (104,127), et diminuait significativement après 6 semaines de supplémentation quotidienne en vitamine K2. Cela montre qu'une carence en vitamine K est la cause sous-jacente d'un taux supérieur en dp-ucMGP chez les patients avec une IRC (104,127).

Bien que de nombreuses études soutiennent l'hypothèse selon laquelle la MGP est un biomarqueur attractif pour les maladies vasculaires, certaines questions demeurent sans réponse. Actuellement des sujets en bonne santé présentent des taux plasmatiques élevés d'ucMGP, tandis que ceux présentant une minéralisation vasculaire ou une maladie vasculaire présentent de faibles taux (104). Cela n'a pas encore été expliqué. L'origine de l'ucMGP dans le plasma reste donc incertaine, étant donné que la supplémentation en vitamine K ou en AVK n'influence pas la concentration en ucMGP dans une étude (104,128).



#### **2.2.4. La protéine Gas-6 : autre PVKD ayant un rôle dans la calcification artérielle**

Une autre PVKD jouant un rôle dans la calcification artérielle et l'apoptose est la protéine Gas6 codée par le gène 6 spécifique de l'arrêt de croissance (GAS-6) (7,129). Comme la MGP, elle devient active lorsqu'elle est carboxylée. Gas-6 a été identifiée comme ligand aux récepteurs TAM (Tyro, Axl et Mer), stimulant la protéine anti-apoptotique bcl-2 et inhibant la protéine pro-apoptotique caspase-3 (7). Son et coll. (104,130) ont montré que la signalisation Gas-6-Axl protégeait les cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) de l'apoptose et de la calcification (7). Associée à la protéine S, Gas-6 servirait d'opsonine permettant l'élimination de la cellule apoptotique via une phagocytose accrue (7,104,131,132).

Plusieurs études ont montré que l'apoptose et la calcification étaient étroitement liées (7,133,134). In vitro, la stimulation de l'apoptose augmente le taux de calcification d'environ 10 fois et inversement (7,135).

Les AVK ont un double effet dans l'accélération de la calcification en inactivant à la fois la MGP, protéine régulant la calcification, et la Gas-6 (7) protéine régulant l'apoptose. Par conséquent, les AVK n'interfèrent pas seulement avec la coagulation.

### **2.3. Vitamine K et maladies cardiovasculaires**

#### **2.3.1. Etudes expérimentales chez l'animal**

Des expériences réalisées in vivo sur un modèle d'élastocalcinose médiale, caractérisée par une fragmentation et une calcification des fibres élastiques de la média, induite par la warfarine (antivitamine K) ont été réalisées pour évaluer l'effet des AVK sur les vaisseaux chez des rats (136). L'évolution de la calcification artérielle a été étudiée chez des rats supplémentés

en vitamine K1 et traités avec ou sans warfarine (136). La calcification de l'aorte abdominale augmentait semaine après semaine uniquement chez les rats traités avec la warfarine et certaines régions calcifiées sont devenues si dures qu'il y avait une fragmentation pendant la coupe (136). Une calcification médiale était également observée dans les artères coronaires, carotidiennes et fémorales des rats traités à la warfarine (136), montrant que les AVK pouvaient causer des calcifications vasculaires importantes chez les animaux, de manière similaire aux souris MGP-/- (68,136).

Schurgers et ses collaborateurs (102) ont observé avec un régime induisant une calcification par la warfarine que les animaux qui recevaient par la suite soit un apport normal de vitamine K1 (5µg/g) soit un apport élevée (100µg/g) de vitamine K1 ou MK-4 à la même dose, présentaient des différences dans la progression de la calcification artérielle. Une augmentation de la concentration en calcium aortique et de la calcification artérielle ont été observées dans le groupe qui a continué à recevoir le régime avec la warfarine et la vitamine K1 à dose normale. Les deux régimes riches en Vitamine K1 et K2 ont diminué la teneur en calcium artériel d'environ 50% et ont restauré la distensibilité artérielle (102). L'étude a montré que la calcification artérielle avait diminué et était réversible lors d'un apport élevé en Vitamine K1 ou K2 (102). Les résultats de cette étude (102) diffèrent de celle de Spronk (58) montrant que seule la vitamine K2 (MK-4) permet l'inhibition de la calcification artérielle.

**Conclusion de la partie expérimentale :** Dans les modèles expérimentaux réalisés chez les animaux, la prise d'AVK est liée à une augmentation de la calcification vasculaire malgré l'apport concomittant de vitamine K1, et deux autres études ont montré que la calcification vasculaire induite par un AVK était réversible avec une supplémentation en vitamine K2.

### 2.3.2. Etudes épidémiologiques

Les effets cardioprotecteurs de la vitamine K ont été montrés dans l'étude de Rotterdam, qui a évalué l'apport alimentaire de phylloquinone et de ménaquinone (137). Celle-ci a montré que le risque relatif (RR) de mortalité lié aux maladies coronariennes était significativement réduit avec l'ingestion accrue de ménaquinone alimentaire (vitamine K2) présente dans les aliments, comme le fromage, mais pas avec l'apport de phylloquinone (137). Le RR de décès par maladie cardiovasculaire a été réduit dans les tertiles intermédiaires et supérieurs d'apport en ménaquinone alimentaire par rapport au tertile inférieur avec RR 0.73 (IC 95%: 0.45, 1.17) et 0.43 (IC 95% : 0.24, 0.77), respectivement (137).

L'incidence de maladie cardiovasculaire a été fortement et significativement réduite dans le tertile supérieur de l'apport en ménaquinone par rapport au quartile inférieur ( $P < 0.048$ ) (137). En revanche, les auteurs sont réservés sur le questionnaire estimant l'apport alimentaire en phylloquinone et en ménaquinone sur la précision de son estimation de la consommation en K1 et K2 (137). Ces observations pour la ménaquinone sont semblables à une autre étude transversale utilisant également un questionnaire pour estimer l'apport alimentaire en phylloquinone et en ménaquinone (138). Celle-ci montre un risque réduit de calcification aortique avec un apport élevé de ménaquinone avec un RR de 0.80 (95%-CI: 0.65–0.98;  $P = 0.03$ ), alors qu'aucune association avec la phylloquinone n'a été observée (138). Cependant, les limites de l'étude reposent également sur la précision non validée du questionnaire (138).

Plus récemment, une étude a évalué la fréquence des décès liés aux maladies cardiovasculaires avant l'âge de 65 ans dans 168 pays (139). Les cohortes masculines et féminines de ces pays qui avaient des apports en vitamine K2  $< 5 \mu\text{g} / 2000 \text{ kcal} / \text{jour}$  présentaient des taux de mortalité cardiovasculaires précoces 2,2 fois plus élevés que les individus ayant des apports en

vitamine K2 > 24 µg / 2000 kcal / jour (139). Les autres facteurs identifiés comme contribuant à la mort cardiovasculaire précoce étaient l'hypertension artérielle, le tabac, la pollution de l'air, la pauvreté et le sexe masculin (139). L'apport en vitamine K2 était inversement corrélé avec la mort précoce par MCV ( $r = -0,41$ ,  $P < 0,0001$ ) au même degré que la consommation de tabac qui était positivement corrélée ( $r = 0,41$ ,  $P < 0,0001$ ) (139). L'absence totale d'effet statistiquement significatif de la vitamine K1 sur les décès précoces dus à une maladie cardiovasculaire ( $r = 0,04$ ,  $P = 0,45$ ) ou sur la pression artérielle systolique ( $r = 0,01$ ,  $P = 0,93$ ) conforte l'hypothèse selon laquelle les PVKD dans les parois artérielles ont besoin de vitamine K2 et non pas de vitamine K1 pour empêcher le dépôt de calcium et le durcissement des parois artérielles.

Cette analyse présente cependant des limites. En effet, les auteurs ont eu accès à la disponibilité alimentaire par habitant et non pas à la consommation alimentaire, sauf pour l'alcool (139). De plus, ils n'ont pas évalué les changements dans l'activité physique, et le tabagisme. Les données sur MK-4 provenant de la base de données nutritionnelles du département de l'agriculture des Etats-Unis, peuvent ne pas avoir été entièrement représentatives des niveaux de MK-4 aux Etats-Unis ou dans d'autres pays, et les données sur la ménaquinone à longue chaîne (MK-5-MK13) étaient limitées à quelques pays européens et au Japon (139).

Ces auteurs concluaient en proposant que la vitamine K2 soit quantifiée dans les produits alimentaires et des programmes de santé publique établis pour augmenter l'apport de cette vitamine provenant d'aliments végétaux fermentés tels que la choucroute, le miso et le natto (139).

Ces études épidémiologiques complètent le rôle protecteur cardiovasculaire de la vitamine K2 mais pas de la vitamine K1.

### **2.3.3. Etudes interventionnelles**

Le bénéfice d'une supplémentation en vitamine K2 a été soutenue par un essai clinique en contrôlé et en double aveugle par placebo évaluant les résultats d'un apport de ménaquinone-7 dans un groupe de 244 femmes néerlandaises postménopausées en bonne santé (140). Celles-ci étaient âgées de 55 à 65 ans, et assignées au hasard à recevoir 180 µg de MK-7 ou des capsules de placebo identiques chaque jour pendant 3 ans (140), concluant que l'utilisation à long terme de suppléments MK-7 entraînait une diminution de 50% du dp-uc-MGP chez les femmes supplémentées par rapport au groupe placebo, et améliorait la rigidité artérielle pouvant être associée à la calcification chez les femmes ménopausées en bonne santé, en particulier chez les femmes ayant une forte raideur artérielle (140). Les limites de cette étude concernent la méthode de mesure de la calcification qui n'est pas une méthode directe puisque celle-ci est déduite à partir de la mesure de la rigidité artérielle (140).

Dans un essai contrôlé randomisé de 3 ans, réalisé en double aveugle, dans lequel 388 sujets étaient supplémentés quotidiennement avec 500 µg de phylloquinone pendant 3 ans, dans une analyse en intention de traiter, il n'y avait pas de différence de progression de la calcification des artères coronaires (CAC) entre le groupe phylloquinone et le groupe témoin non supplémenté en phylloquinone (141). Il aurait été intéressant dans cette étude d'évaluer la progression de la CAC dans un groupe supplémenté en vitamine K2 qui a été associée à un moindre risque de maladie cardiovasculaire dans les études épidémiologiques.

Aujourd'hui, de nombreuses études interventionnelles randomisées contrôlées par placebo, et réalisées en double aveugle sont en cours (142). Ces études ont pour objectif de valider le rôle d'inhibiteur de la vitamine K2 dans la calcification vasculaire (142). L'une d'elles appelée « VitaK-CAC Study » analyse la progression de la calcification coronarienne (CAC) chez 180 patients ayant une CAC établie et supplémentés avec 360µg/jour de vitamine K2 pendant 2 ans (142). Une autre étude réalisée en Europe, la « VitaVask Study », étudie la progression de la calcification des coronaires et de l'aorte thoracique chez 348 patients hémodialysés et supplémentés avec 5mg de phylloquinone (vitamine K1) trois fois par semaine pendant 18 mois (142). Une étude de 3 ans associant la vitamine K2 et la vitamine D3 a débuté en janvier 2018 et évalue l'effet de cette supplémentation sur la calcification de la valve aortique (143).

Plusieurs articles ont montré que les patients hémodialysés régulièrement présentaient une calcification artérielle accélérée (133,144). Une étude comparative contrôlée en double aveugle, prospective et randomisée a été effectuée, afin d'étudier l'évolution de la calcification artérielle chez 200 patients hémodialysés supplémentés en MK-7 et de déterminer la dose optimale de MK-7 nécessaire pour activer la MGP (145) chez 200 patients hémodialysés. Ces derniers ont été répartis au hasard dans trois groupes recevant 360, 720, ou 1080µg de MK-7 trois fois par semaine pendant huit semaines et leur taux de MGP décarboxylé et déphosphorylé (dp-uc-MGP) a été mesuré au départ et à la fin de l'étude. L'apport alimentaire en ménaquinone et en phylloquinone a été déterminé à partir d'un questionnaire.

A l'inclusion, le taux de dp-uc-MGP n'était pas associé avec l'apport en phylloquinone ( $P=0,92$ ) mais inversement associé avec l'apport en ménaquinone ( $P=0,023$ ). A la fin de l'étude, les taux de dp-uc-MGP avaient diminué significativement de 17, 33 et 46 % respectivement. Cela suggère que les hémodialysés ont des niveaux faibles de MGP actifs qui s'expliqueraient par

une consommation insuffisante de vitamine K2 et la supplémentation en ménaquinone pourrait être une solution pour prévenir la calcification artérielle des patients hémodialysés (145). Bien que cette étude semble avoir été bien menée, elle peut présenter un conflit d'intérêt car l'un des auteurs de l'étude est le PDG de VitaK BV, « laboratoire numéro un dans la mesure d'anticorps pour l'évaluation des taux de MGP carboxylée ou non carboxylée », d'après le site vitak.com.

#### **2.4. Effet des AOD et des AVK dans la calcification artérielle chez les patients dialysés**

Comme mentionné dans le paragraphe 2.3.3, les patients dialysés régulièrement sont susceptibles de présenter une calcification artérielle rapide. Une étude est actuellement en cours et évalue l'effet du remplacement de l'AVK par le rivaroxaban sur la progression de la calcification vasculaire chez ces patients (142). La deuxième question posée sera de savoir si la supplémentation en vitamine K2 au cours du traitement par rivaroxaban peut diminuer la progression de la calcification. Une étude clinique randomisée, prospective, multicentrique, réalisée en ouvert chez 117 patients hémodialysés régulièrement et présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire, traités ou candidats à un traitement par AVK ont été répartis dans trois groupes parallèles suivants trois traitements différents : un premier groupe sous AVK avec mesure de l'INR chaque semaine devant être compris entre 2 et 3, un deuxième groupe sous rivaroxaban à 10 mg/j, et un troisième groupe sous rivaroxaban à 10 mg/j associé à un apport de 2000 µg de vitamine K2 trois fois par semaine (142). Les critères d'évaluation principaux comprennent la progression de la calcification de l'artère coronaire et de l'aorte thoracique.

D'autres études sont en cours pour évaluer l'effet des AVK et des AOD sur la calcification vasculaire chez des personnes ayant des antécédents d'embolie pulmonaire ou de fibrillation auriculaire. Une étude interventionnelle prospective contrôlée randomisée et ouverte est réalisée en Allemagne et analyse la progression de la calcification de la valve aortique chez 253 patients sous AVK ou sous rivaroxaban pendant un an (142).

**RÉSUMÉ : Le rôle de la vitamine K dans la calcification vasculaire :**

Auparavant, la calcification vasculaire était considérée comme un processus passif et, une fois présente, une caractéristique irréversible. Maintenant, elle est attribuée à un processus actif avec des inhibiteurs et des stimulateurs de la calcification. Il existe une hypothèse appelée « paradoxe de la calcification » appuyée par plusieurs études selon laquelle les maladies cardiovasculaires, la calcification vasculaire et l'ostéoporose sont des pathologies indissociables. Si elle est confirmée, les traitements visant les troubles osseux pourraient également être utile pour la santé cardiovasculaire et vice-versa.

La MGP produite par les CMLV est une PVKD dont la forme sous-carboxylée (ucMGP) est associée avec la minéralisation vasculaire. La MGP carboxylée (cMGP) soutient la fonction des CMLV contractiles en maintenant l'élasticité vasculaire. Dans les modèles expérimentaux réalisés chez les animaux, la prise d'AVK est liée à une augmentation de la calcification vasculaire réversible avec une supplémentation en vitamine K2.

Plusieurs études épidémiologiques montrent une association statistiquement significative entre l'apport en vitamine K2, la diminution de l'incidence de maladie cardiovasculaire, et la réduction du risque de calcification vasculaire sans corrélation avec la vitamine K1.

Une étude interventionnelle a montré que la supplémentation à long terme de MK-7 entraînait une diminution de 50% du taux de dp-uc-MGP chez les femmes supplémentées et améliorait la rigidité artérielle tandis qu'une autre étude contrôlée randomisée de plusieurs années utilisant la vitamine K1 n'a montré aucune différence. De nombreuses études interventionnelles randomisées, contrôlées par placebo et réalisées en double aveugle sont en cours et ont pour objectif de valider la fonction d'inhibiteur de la calcification vasculaire de la vitamine K2 qui a déjà été plusieurs fois démontré. Elles ont également pour rôle de déterminer la dose optimale de vitamine K2 nécessaire pour atteindre un taux de MGP carboxylée maximale, et d'évaluer la progression de la calcification vasculaire chez des patients traités par AVK ou AOD supplémentés ou non en K2.



### **3. Le rôle de la vitamine K dans l'arthrose**

#### **3.1. Le cartilage**

##### **3.1.1. Définition et composition**

Le cartilage est un tissu conjonctif lisse qui recouvre les surfaces osseuses articulaires pour en améliorer le glissement lors des mouvements. Sa fonction est de réduire les frictions entre les structures osseuses, et d'amortir les pressions qui s'appliquent sur les os pendant les mouvements articulaires (146).

Il est formé de cellules appelées chondrocytes, qui sont peu nombreuses et qui représentent une petite partie du cartilage (environ 4%). Elles ont néanmoins un rôle important dans la formation de la structure cartilagineuse (146). Ce tissu est essentiellement maintenu avec des protéines micro filamenteuses, correspondantes au collagène (15-20% du poids) et, des sucres complexes, appelés proteoglycanes représentant 3 à 10% du poids du cartilage. Le cartilage contient également beaucoup d'eau (65% à 85% du poids). N'étant pas vascularisé, les cellules ne se multiplient pas et sont alimentées grâce au liquide synovial sécrété naturellement par la membrane synoviale (146).

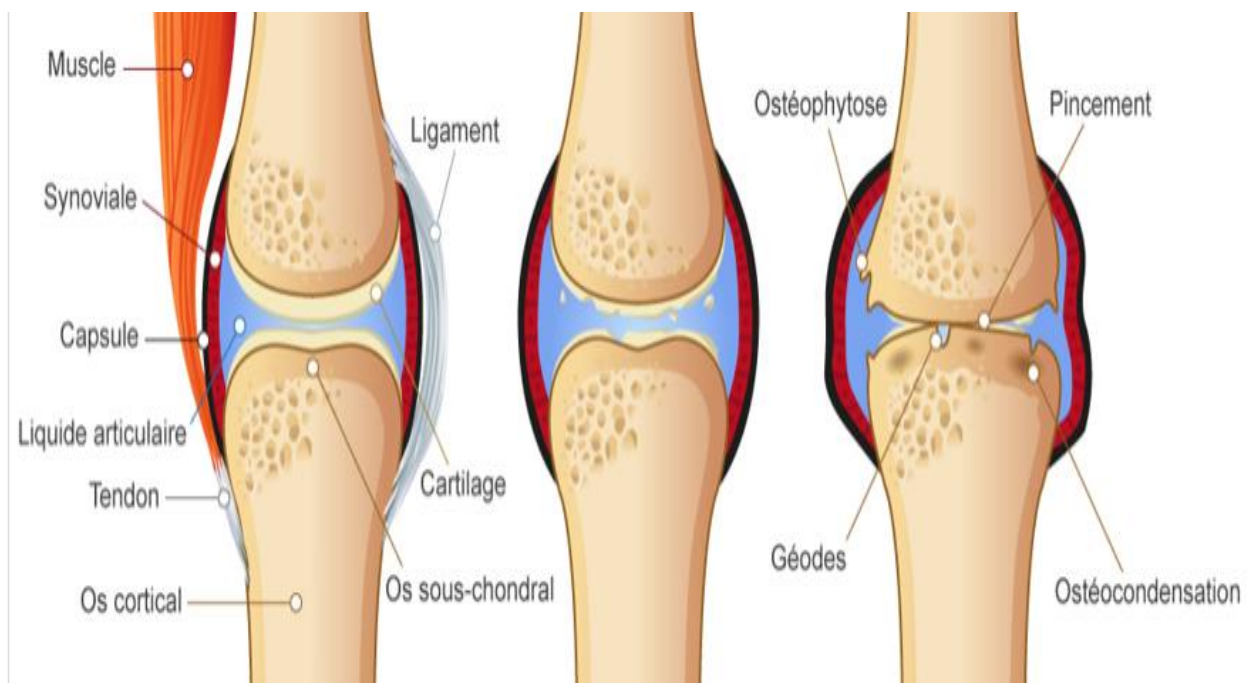
##### **3.1.2. Physiopathologie de l'arthrose**

L'arthrose est une maladie du cartilage qui se caractérise par une perte progressive du cartilage articulaire, avec une diminution de son épaisseur (146).

Dans l'arthrose, le cartilage se fissure et devient plus fragile et plus fin (cf. figure 18). Les pressions et les chocs sont moins bien amortis par l'articulation lors des mouvements et elles s'exercent aussi sur l'os sous-chondral de manière plus intense. En conséquence, l'os sous-

chondral réagit en formant de l'os et devient anormalement condensé puis développe des excroissances osseuses appelées « ostéophytes ». Celles-ci sont observées autour de l'articulation, et plus visibles au niveau des doigts (146).

Au cours du développement de l'arthrose (AO), les chondrocytes articulaires peuvent adopter le phénotype hypertrophique qui est généralement associé à la minéralisation dans la matrice du cartilage (147,148). La formation de cristaux et la minéralisation anormale dans le cartilage articulaire peuvent contribuer à la progression de l'AO (148,149).



*Figure 18 : Evolution dans le temps d'une articulation arthrosique d'après la société française de rhumatologie (146)*

### **3.2. La vitamine K dans la prévention de la minéralisation des tissus mous**

Comme mentionné précédemment, la protéine MGP, protéine vitamine K dépendante, est synthétisée par les cellules endothéliales, mais aussi par les chondrocytes. Aujourd'hui, de

nombreuses études sont en faveur du rôle de la vitamine K dans la prévention de la minéralisation des tissus mous (68,148,150,151). Dans l'expérience menée par Luo et coll. (68), les souris déficientes en MGP présentaient une calcification inappropriée de divers cartilages, y compris de la plaque de croissance, entraînant finalement une faible taille, une ostéopénie et des fractures. D'autre part, les personnes atteintes du syndrome de Keutel, maladie causée par une mutation du gène codant la MGP montrent une calcification anormale du cartilage (114) (cf. paragraphe 2.2.1).

Des études ont montré que les chondrocytes synthétisaient le MGP et possédaient un système de  $\gamma$ -carboxylation post-traductionnel actif (148,152,153).

### **3.2.1. Physiopathologie d'un tissu arthrosique**

Étant donné que la transformation pathologique des chondrocytes normaux en chondrocytes arthrosiques (AO) implique une hypertrophie des chondrocytes et une minéralisation matricielle, une étude a été réalisée dans le but de déterminer si la production de MGP  $\gamma$ -carboxylée des chondrocytes du cartilage arthrosique était similaire ou non à celle des chondrocytes isolées du cartilage sain (148).

Afin d'étudier in vivo la propriété inhibitrice de la calcification par MGP, il est nécessaire de s'intéresser aux études sur la protéine fœtine qui peut se lier à la forme mature- $\gamma$ -carboxylée de MGP (148,154). La protéine  $\alpha$ -fœtine produite dans le sang, également connue sous le nom de glycoprotéine  $\alpha$ 2-Hermans-Schmid, est synthétisée dans le foie et s'accumule en forte concentration dans l'os (148,155–157). D'après une étude réalisée par Price, la fœtine se lierait à la MGP mature carboxylée mais pas à une MGP non carboxylée (148,157).

Le complexe fetuine-MGP aurait un rôle d'inhibiteur de la calcification mais son mode d'action n'est pas complètement compris (148). Selon Wallin, ce complexe est sûrement nécessaire pour le transport de la protéine MGP hautement insoluble. L'étude sur la biosynthèse de la MGP dans les chondrocytes d'un tissu sain et d'un tissu arthrosique (148), montre que le complexe fetuine-MGP est présent dans les vésicules de chondrocytes d'un cartilage sans AO mais pas dans les vésicules des chondrocytes d'un cartilage AO. Cela soutient l'hypothèse de l'existence d'un environnement favorable à la calcification dans les lésions arthrosiques et suggère que la carence en vitamine K peut contribuer à la minéralisation anormale dans l'AO.

### **3.2.2. Carboxylation de MGP dans le cartilage**

Les chondrocytes de tissu normal et arthrosique (AO) synthétiseraient approximativement la même quantité de MGP mais la synthèse de la cMGP a été considérablement réduite dans les chondrocytes de tissu AO tandis que la synthèse de l'ucMGP a été augmentée dans ces mêmes chondrocytes (148).

Pour mieux comprendre le processus de  $\gamma$ -carboxylation des protéines dans les chondrocytes normaux et AO, l'activité de la  $\gamma$ -carboxylase a été testée dans les chondrocytes de tissus normaux ou AO. L'activité  $\gamma$ -carboxylase dans les chondrocytes de tissus normaux était environ cinq fois supérieure à l'activité mesurée dans les chondrocytes de tissu AO ( $P < 0,0001$ ) (148). Ces données démontrent une production insuffisante de cMGP dans les chondrocytes de tissu AO (148).

### **3.2.3. Complexe MGP-fetuine et inhibition de la calcification articulaire**

Le complexe MGP-fetuine est produit principalement dans les chondrocytes de tissu sain (148).

Les fortes propriétés inhibitrices de la calcification du complexe fetuine-MGP résulteraient du fait que ce complexe comporte deux composants protéiques à forte capacité de liaison aux phosphates de calcium (148,157).

Dans le cartilage comme dans l'os, le complexe fetuine-MGP est susceptible de se lier aux noyaux minéraux naissants, empêchant ainsi la croissance du minéral (148). Les cristaux basiques de phosphate de calcium semblent être la forme prédominante présente dans le cartilage arthrosique (147,148). Le complexe formé entre fetuine et cMGP améliorerait considérablement la capacité de ces protéines à inhiber la formation de cristaux dans la matrice de cartilage normale (148).

Bien que les chondrocytes de tissu sain et AO produisent la protéine inhibitrice de minéralisation MGP, les cellules de tissu arthrosique ont produit principalement de l'ucMGP alors que les cellules de tissu sain produisaient majoritairement la cMGP fonctionnelle (148). Ceci peut s'expliquer par des niveaux réduits de l'activité de la  $\gamma$ -carboxylase dans les cellules de tissu AO.

Lorsque la warfarine, est ajoutée aux cultures cellulaires de chondrocytes, il se forme des cristaux de phosphate  $\text{Ca}^{++}$  (148). La warfarine inhibe la carboxylation et donc la formation de cMGP. On ne sait pas si la warfarine affecte directement la fonction de la fetuine (148).

Des études supplémentaires sont nécessaires pour démontrer la capacité du complexe fetuine-cMGP à inhiber la minéralisation induite par les chondrocytes articulaires adultes et pour déterminer si la supplémentation en vitamine K pourrait être utile pour prévenir la minéralisation anormale du cartilage chez les personnes âgées (148).

Il est encore trop tôt pour conclure à un effet bénéfique de la vitamine K2 dans la prévention de cette pathologie car aucune des études n'utilisaient la vitamine K2. De plus, les études

analysant l'effet de la vitamine K sur l'arthrose et les articulations ne présentent pas de de niveau de preuve scientifiques suffisant pour établir un lien de cause à effet. La réalisation d'essais comparatifs randomisés de forte puissance serait nécessaire afin d'appuyer les résultats présentés dans le tableau 11.

Caractéristiques des participants	Type d'étude	Vitamine K choisie dans l'étude	Critères de jugement primaire	Conclusions générales
Population issue de l'étude ROAD (158) N=719, Age: >60 60% de femmes	Transversale	Apports alimentaires en Phylloquinone à partir d'un questionnaire sur la fréquence de consommation de plusieurs aliments pour le mois précédent l'étude	Radiographie de genou avec arthrose	L'apport alimentaire en vitamine K1 était inversement associé à la présence d'arthrose du genou et de rétrécissement de l'espace interarticulaire du genou (OR= 0,61, IC 95% = 0,45-0,81 ).
Etude de Framingham Offspring (159) N=672, Age: 65.6±8.5 53% de femmes	Transversale	Taux de phylloquinone plasmatique mesuré entre 1996 et 1998 (des groupes de niveau de phylloquinone sont réalisés)	Prévalence de l'arthrose, des grands ostéophytes et du rétrécissement de l'espace interarticulaire dans les mains et les genoux	La faible consommation de phylloquinone est inversement associée à la prévalence de l'arthrose dans les mains et les genoux, et inversement associée au risque de présenter des gros ostéophytes.
Etude MOST (160) N=1180, Age: 62±8 62% de femmes	Longitudinale	Taux de phylloquinone plasmatique	Radiographie de genou avec arthrose	Enfin, l'analyse des IRM montre une association statistiquement significative entre la déficience en Vitamine K1 et la présence de lésions cartilagineuses.
Health ABC (161) N=791 Age: 74±3 67% de femmes	Transversale et Longitudinale	Taux de phylloquinone plasmatique et le dp(uc)MGP	IRM de genou présentant de l'arthrose	Longitudinalement, les adultes ayant un faible taux de phylloquinone plasmatique sont plus susceptibles d'avoir un cartilage articulaire endommagé. Dans l'analyse transversale, une plus forte concentration plasmatique de dp-ucMGP était associée à une augmentation des risques d'arthrose et d'ostéophytes.

**Tableau 11 : Les différentes études analysant l'effet de la vitamine K sur l'arthrose**

## **4. Rôle du pharmacien d'officine dans le conseil de la vitamine**

### **K2**

Si le pharmacien d'officine est au courant des recommandations de supplémentation en calcium et en vitamine D3 dans l'ostéoporose, il sera de plus en plus amené à connaître et conseiller la vitamine K2 également utile dans le traitement de l'ostéoporose et déjà présente dans de nombreux compléments alimentaires. Le Glakay® est un médicament souvent prescrit au Japon chez les personnes atteintes d'ostéoporose, assurant une supplémentation de vitamine K2 égale à 45mg/jour.

- **Indications de la supplémentation en vitamine K2**

La vitamine K2 a montré clairement son efficacité dans la prise en charge de l'ostéoporose et la prévention de fractures notamment chez les femmes ménopausées, mais également dans la prise en charge de la calcification vasculaire qui va souvent de paire avec l'ostéoporose.

Sa supplémentation peut être conseillée chez les patients âgés pour prévenir et freiner l'avancée de l'ostéoporose ainsi que les fractures, et prévenir ou diminuer la calcification vasculaire.

- **Mode d'action de la vitamine K2**

Son mode d'action consiste à assurer la  $\gamma$ -carboxylation et donc l'activation de protéines vitamine K dépendantes jouant un rôle important dans la santé osseuse et vasculaire.

- **Effets indésirables**

Parmi les études de supplémentation en vitamine K2 réalisées chez des personnes sans traitement AVK, aucun effet indésirable n'a été rapporté dans les supplémentations ne



dépassant pas 45 mg/jour (91). En revanche, la fiche du médicament Glakay<sup>®</sup> (162), médicament commercialisé au Japon dont la posologie est de 45 mg de vitamine K2 par jour, signale que 4,78% des patients sous Glakay<sup>®</sup> présentent des effets indésirables tels que : discomfort abdominal, diarrhée, nausée, stomatite, anorexie, dyspepsie, constipation, soif, glossite, vomissements, éruption cutanée, prurit, céphalées, vertiges, engourdissements, augmentation de la pression artérielle et des palpitations, augmentation des enzymes hépatiques.

Il est important de signaler à la pharmacovigilance tout effet indésirable suspecté d'être dû à une supplémentation en vitamine K2.

- **Conseiller une supplémentation en vitamine K2 à l'officine**

Une supplémentation en vitamine K2 non contrôlée peut diminuer l'efficacité d'un traitement AVK et favorisant ainsi la survenue de thromboses. Un essai a montré que 100 µg/j de vitamine K2 correspondait à la dose minimale efficace assurant une activation optimale des protéines vitamines K dépendantes sans impacter l'INR (78). Il est donc important de ne pas dépasser cette posologie chez les patients sous AVK et toujours vérifier l'INR dans les deux semaines suivant le début de la supplémentation (cf tableau 12).

A l'officine, il est préférable de conseiller une supplémentation journalière de vitamine K2 comprise entre 100 et 180 µg également pour les patients sans traitement AVK qui s'avère efficace sans entraîner d'effets indésirables ni suivi particulier sur le long terme (78). Pour obtenir des effets positifs sur le long terme, la supplémentation doit se faire sur plusieurs années.

Une supplémentation de 45mg/jour en vitamine K2 est possible mais nécessiterait de tenir le médecin informé et d'assurer un suivi régulier du patient avec notamment un bilan hépatique régulier pour plus de précautions, au vu des effets indésirables signalés pour le Glakay<sup>®</sup>(162).

<b>Conseils à l'officine sur la supplémentation en vitamine K2</b>	
<b>Patients sans traitement AVK</b>	Choisir une supplémentation comprise entre 100 et 180µg/j
<b>Patients avec un traitement AVK</b>	Choisir une supplémentation en vitamine K2 ne dépassant pas 100µg/j et effectuer une mesure d'INR à trois jours et à six jours de l'instauration pour vérifier que la supplémentation n'ait pas eu d'impact sur l'INR. Si l'INR est « sorti » de la fourchette cible, effectuer des INR tous les 3 jours jusqu'à obtenir deux valeurs consécutives d'INR contenues dans la fourchette cible puis espacer les suivis. Il est également préférable de prendre la supplémentation au même moment de la journée pour éviter les variations de l'INR.

**Tableau 12 : Conseils aux patients souhaitant suivre une supplémentation en vitamine K2**

- **Précaution d'emploi :**

Il est conseillé de prendre la vitamine K2 à la fin du repas, car son absorption est diminuée sur un estomac vide (162). Cette vitamine étant lipophile, elle sera moins bien absorbée lors d'un repas pauvre en matières grasses (162). Une forme galénique sous forme de gélule huileuse doit être préférée.

**THÈSE SOUTENUE PAR : Laura LAMBERT**

**TITRE : LES NOUVELLES PROPRIÉTÉS THÉRAPEUTIQUES DE LA VITAMINE K**

**Conclusion :**

La vitamine K, découverte en 1935 est connue aujourd'hui pour son rôle indispensable dans l'activation de certains facteurs de la coagulation notamment chez les nouveaux-nés. Elle est également connue à travers les médicaments Antivitamines K (AVK), anticoagulants les plus prescrits devant les Anticoagulants Oraux Directs.

L'objectif de ce travail était de faire un état des lieux des connaissances actuelles sur la vitamines K et ses nouvelles propriétés découvertes dans les maladies osseuses, cardiovasculaires et arthrosiques.

Ce travail fait un rappel des connaissances actuelles sur la vitamine K, les différentes caractéristiques des vitamines K1, K2, et K3, leurs formules chimiques, leurs métabolismes, et présente les pathologies et traitements nécessitant une supplémentation en vitamine K. Malgré leurs similarités moléculaires, la vitamine K1 se retrouve principalement dans les végétaux notamment dans les légumes verts, tandis que la vitamine K2 est plutôt présente dans les fromages comme le natto et est produite par la flore intestinale. La difficulté à établir la biodisponibilité de celles-ci empêchent de déterminer l'apport optimal de chacune d'elles. Aujourd'hui, les références nutritionnelles de la vitamine K ne font pas la distinction entre les vitamines K1 et K2, et en Europe, l'apport journalier recommandé (AJR) de cette vitamine est basé uniquement sur les besoins hépatiques pour la synthèse des facteurs de coagulation.

Les AVK sont des anticoagulants qui inhibent la synthèse de vitamine K réduite. Or, cette forme réduite est nécessaire à la  $\gamma$ -carboxylation et à l'activation de facteurs de coagulation mais également de nombreuses autres protéines vitamine K dépendantes extra-hépatiques telles que la Protéine Gla de la Matrice (MGP) et l'ostéocalcine. Des études parues ces vingt dernières années supposent que les traitements par AVK présenteraient de « nouveaux » inconvénients car ils entraînent une diminution de la carboxylation de ces PVKD associée à

des taux élevés d'ostéocalcine et de MGP décarboxylées respectivement en lien avec la survenue de fracture osseuse et de calcification artérielle. De nombreuses études évaluant la progression de la calcification vasculaire chez des patients traités par AVK ou AOD et supplémentés ou non en K2 sont en cours.

Ces études ont analysé le lien entre les taux de vitamine K2 et K1 plasmatiques, le taux de carboxylation de plusieurs protéines vitamines K dépendantes telles que l'ostéocalcine, et la MGP, et la survenue de maladies osseuses, cardiaques et arthrosiques. Des études interventionnelles ainsi que plusieurs études épidémiologiques ont montré l'efficacité supérieure de la vitamine K2 par rapport à la vitamine K1, dans la diminution de la calcification artérielle, dans la Densité Minérale Osseuse et dans la réduction du risque de fracture. De très nombreux essais sont également en cours montrant que les scientifiques croient en l'importance de la vitamine K2 notamment dans la prévention de maladies cardiaques et osseuses. La vitamine K2 est d'ailleurs recommandée au Japon dans le traitement préventif et curatif de l'ostéoporose ; quant au natto, aliment très riche en ménaquinones, a déjà reçu l'allégation FOSHU, reconnaissant un effet thérapeutique et bénéfique sur la santé à un aliment. Concernant les études parues sur l'arthrose, il est encore trop tôt pour conclure à un effet bénéfique de la vitamine K dans la prévention de cette pathologie.

Ces données montrent l'importance de la vitamine K2 dans la calcification vasculaire, la santé osseuse, et font constater que l'AJR de celle-ci est insuffisant pour combler les besoins des tissus extra-hépatiques chez l'homme.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le : 15/05/2018

Le DOYEN :

Pr. Michel SÈVE



9 mai 2018

Le PRÉSIDENT DE LA THÈSE :

Pr. Diane GODIN-RIBUOT

A blue ink signature of Diane Godin-Ribuot.

## **Bibliographie :**

1. Lichtenstein P, Nobelprize.org, Nobel Media AB. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1943: Henrik Dam, Edward A. Doisy. Award Ceremony Speech [Internet]. Nobelprize.org. 2018 [cité 13 mars 2017]. Disponible sur: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1943/press.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1943/press.html)
2. Suttie JW. Vitamin K in health and disease. 1<sup>re</sup> éd. Boca Raton, Floride: CRC Press; 2009. 231 p. (Oxidative stress and disease).
3. Vilkas M, Kruh J. Vitamines: mécanismes d'action chimique. Paris Hermann; 1994. 167 p. (Collection Méthodes).
4. Lippi G, Franchini M. Vitamin K in neonates: facts and myths. Blood Transfus. janv 2011;9(1):4-9.
5. Cambus JP. Physiologie de l'hémostase. Module Cardiovasculaire PCEM II Rangueil [Internet]. 2002 [cité 26 sept 2017]. Disponible sur: [http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/cardio\\_vasc/telechargement/Physiologie\\_de\\_l\\_hemostase.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/cardio_vasc/telechargement/Physiologie_de_l_hemostase.pdf)
6. Marlu R. Les anticoagulants: partie 1. 2013; Université Grenoble Alpes. Faculté de médecine et de pharmacie.
7. Chatrou MLL, Winckers K, Hackeng TM, Reutelingsperger CP, Schurgers LJ. Vascular calcification: the price to pay for anticoagulation therapy with vitamin K-antagonists. Blood Rev. juill 2012;26(4):155-66.
8. Siguret V. Vitamine K : métabolisme, éléments de physiopathologie, implication dans la variabilité inter- et intra-individuelle de la réponse au traitement par les antivitamines K. Hématologie. 1 nov 2006;12(6):389-99.
9. Berkner KL. The Vitamin K-Dependent Carboxylase. J Nutr. 1 août 2000;130(8):1877-80.
10. Jaspard E. La carboxylation. Université d'Angers [Internet]. 2005 [cité 28 sept 2017]. Disponible sur: <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/2Biochimie/2ModifPOSTtraduc/7Carboxylation/1Carboxylation.htm>
11. Benzakour O, Gely A, Lara R, Coronas V. Fonctions nouvelles de Gas-6 et de la protéine S. Facteurs vitamine K-dépendants et ligands des récepteurs tyrosine kinase de la famille TAM. Med Sci. oct 2007;23(10):826-33.
12. Arbour NC, Darwish HM, DeLuca HF. Transcriptional control of the osteocalcin gene by 1,25-dihydroxyvitamin D-2 and its 24-epimer in rat osteosarcoma cells. Biochim Biophys Acta. 22 août 1995;1263(2):147-53.
13. Shea M, Benjamin E, Dupuis J, Massaro J, Jacques P, d'Agostino R, et al. Genetic and non-genetic correlates of vitamins K and D. Eur J Clin Nutr. avr 2009;63(4):458-64.
14. Fraser JD, Price PA. Induction of matrix Gla protein synthesis during prolonged 1,25-dihydroxyvitamin D3 treatment of osteosarcoma cells. Calcif Tissue Int. avr 1990;46(4):270-9.
15. Booth SL. Vitamin K: food composition and dietary intakes. Vol. 56. Food Nutr Res; 2012.

16. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001 [cité 25 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222310/>
17. Shearer MJ. Vitamin K. *The Lancet*. 1995;345(8944).
18. Hollander D. Vitamin K1 absorption by everted intestinal sacs of the rat. *Am J Physiol*. août 1973;225(2):360-4.
19. Hollander D, Rim E. Factors affecting the absorption of vitamin K-1 in vitro. *Gut*. juin 1976;17(6):450-5.
20. Conly JM, Stein K. Quantitative and qualitative measurements of K vitamins in human intestinal contents. *Am J Gastroenterol*. mars 1992;87(3):311-6.
21. Shearer MJ, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost*. oct 2008;100(4):530-47.
22. Shearer MJ, Fu X, Booth SL. Vitamin K Nutrition, Metabolism, and Requirements: Current Concepts and Future Research. *Adv Nutr*. 1 mars 2012;3(2):182-95.
23. Sato T, Schurgers LJ, Uenishi K. Comparison of menaquinone-4 and menaquinone-7 bioavailability in healthy women. *Nutr J*. 12 nov 2012;11:93.
24. Gijssbers BL, Jie KS, Vermeer C. Effect of food composition on vitamin K absorption in human volunteers. *Br J Nutr*. août 1996;76(2):223-9.
25. Hodges SJ, Bejui J, Leclercq M, Delmas PD. Detection and measurement of vitamins K1 and K2 in human cortical and trabecular bone. *J Bone Min Res*. août 1993;8(8):1005-8.
26. Will BH, Suttie JW. Comparative metabolism of phylloquinone and menaquinone-9 in rat liver. *J Nutr*. avr 1992;122(4):953-8.
27. Usui Y, Tanimura H, Nishimura N, Kobayashi N, Okanou T, Ozawa K. Vitamin K concentrations in the plasma and liver of surgical patients. *Am J Clin Nutr*. mai 1990;51(5):846-52.
28. Thijssen HH, Drittij-Reijnders MJ. Vitamin K distribution in rat tissues: dietary phylloquinone is a source of tissue menaquinone-4. *Br J Nutr*. sept 1994;72(3):415-25.
29. Sundaram KS, Fan JH, Engelke JA, Foley AL, Suttie JW, Lev M. Vitamin K status influences brain sulfatide metabolism in young mice and rats. *J Nutr*. nov 1996;126(11):2746-51.
30. Guillaumont M, Weiser H, Sann L, Vignal B, Leclercq M, Frederich A. Hepatic concentration of vitamin K active compounds after application of phylloquinone to chickens on a vitamin K deficient or adequate diet. *Int J Vitam Nutr Res*. 1992;62(1):15-20.
31. Will BH, Usui Y, Suttie JW. Comparative metabolism and requirement of vitamin K in chicks and rats. *J Nutr*. déc 1992;122(12):2354-60.
32. AFSSA. Saisine n° 2007-SA-0315. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des teneurs en vitamines et minéraux des denrées enrichies et des compléments alimentaires : synthèse [Internet]. Agence nationale de sécurité sanitaire de

- l'alimentation, de l'environnement et du travail; 2009 [cité 4 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2007sa0315t2.pdf>
33. Canada Santé. Apports nutritionnels de référence. Tableau 1 - Valeurs de référence relatives aux vitamines [Internet]. Gouvernement du Canada. 2005 [cité 27 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/aliments-nutrition/saine-alimentation/apports-nutritionnels-referance/tableaux/valeurs-referance-relatives-vitamines-tableaux-apports-nutritionnels-referance-2005.html>
  34. Centre national de coordination des études et recherches sur la nutrition et l'alimentation, Centre national de la recherche scientifique, Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 3<sup>e</sup> éd. Paris: Tec & doc; 2000. XLIV-605.
  35. European Food Safety Authority. Valeurs nutritionnelles de référence : l'EFSA publie des conseils sur la vitamine K. [Internet]. 2017 [cité 27 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/170522-1>
  36. Vidal. Vitamine K1 Roche 2 mg/0,2 ml sol buv/inj nourrisson. Indications [Internet]. 2018 [cité 13 mars 2017]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/Medicament/vitamine\\_k1\\_roche-17775-indications.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/vitamine_k1_roche-17775-indications.htm)
  37. Hascoet J-M, Picaud J-C, Lapillonne A, Boithias C, Bolot P, Saliba E. Vitamine K : Mise à jour des recommandations. Bull SFN. déc 2015;(6):1-2.
  38. Schulte R, Jordan LC, Morad A, Naftel RP, Wellons JC, Sidonio R. Rise in late onset vitamin K deficiency bleeding in young infants because of omission or refusal of prophylaxis at birth. *Pediatr Neurol.* juin 2014;50(6):564-8.
  39. Deblay MF, Vert P, Andre M, Marchal F. Transplacental vitamin K prevents haemorrhagic disease of infant of epileptic mother. *Lancet Lond Engl.* 29 mai 1982;1(8283):1247.
  40. Puckett RM, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4).
  41. Orimo H, Nakamura T, Hosoi T, Iki M, Uenishi K, Endo N, et al. Japanese 2011 guidelines for prevention and treatment of osteoporosis-executive summary. *Arch Osteoporos.* déc 2012;7(1-2):3-20.
  42. Bruneton J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 4<sup>e</sup> éd. Paris Cachan: Éd. Tec & doc ; Éd. médicales internationales; 2009. 1289 p.
  43. ANSM. Evolution des ventes des anticoagulants oraux en France de janvier 2008 à septembre 2013 [Internet]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; 2013 [cité 27 sept 2017]. Disponible sur: [ansm.sante.fr/content/download/.../Evolution\\_ventes\\_NACO\\_AVK\\_2008-2013.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/.../Evolution_ventes_NACO_AVK_2008-2013.pdf)
  44. ANSM. Bon usage des médicaments antivitamin K (AVK) [Internet]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; 2012 [cité 27 mars 2018]. Disponible sur: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:BM6XncitgRKJ:ansm.sante.fr/content/download/6187/59989/version/12/file/Bon%2Busage%2BAVK%2Bactualis%25C3%25A9e%2Bjuillet%2B2012.pdf+%&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=fr>

45. Drouet L. Rapport de l'ANSM sur les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. *Sang Thromb Vaiss.* 1 sept 2014;26(5):225-9.
46. Bene J. Déterminants du risque hémorragique et thrombotique des anticoagulants oraux et études de bon usage [Internet]. Université du Droit et de la Santé - Lille II; 2016 [cité 27 mars 2018]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01446754/document>
47. Jaussaud R, Grivel T. Concentré de complexe prothrombique (CCP) ou le traitement d'une iatrogénie. *Rev Med Interne.* 2010;9 Supplement 1(31):H17-21.
48. HAS. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier: synthèse des recommandations professionnelles [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2008 [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage\\_en\\_avk\\_situations\\_a\\_risque\\_et\\_accidents\\_hemorragiques\\_-\\_synthese\\_des\\_recommandations\\_v2.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_synthese_des_recommandations_v2.pdf)
49. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), Fédération Française de Cardiologie (FFC), Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la pharmacie française (Cespharm), Bristol-Myers Squibb, Merck, Merus Labs. Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K) : carnet d'information et de suivi du traitement par AVK [Internet]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; 2016 [cité 6 mars 2018]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/content/download/6362/61513/version/13/file/Avk\\_Carnet-2016.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/6362/61513/version/13/file/Avk_Carnet-2016.pdf)
50. Laignel A, Bellan Tracy L. Alimentation et traitement anticoagulant AVK [Internet]. Journées nationales du GERS (Groupe Exercice Réadaptation Sport de la Société française de cardiologie); 2014 [cité 5 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.congres-gers.fr/presentations/2014/jeudi/10-laignel/index.html>
51. HAS. Les « NACO », anticoagulants d'action directe, n'ont pas tous démontré la même efficacité : communiqué de presse [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2015 [cité 27 mars 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2008955/fr/les-naco-anticoagulants-d-action-directe-n-ont-pas-tous-demontre-la-meme-efficacite](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2008955/fr/les-naco-anticoagulants-d-action-directe-n-ont-pas-tous-demontre-la-meme-efficacite)
52. Archambault P. Actualité des Anticoagulants [Internet]. 2017 janv [cité 16 janv 2018]; Université de Poitiers. Faculté de Médecine et de Pharmacie. Département de médecine générale. Disponible sur: <https://bv.univ-poitiers.fr/access/content/group/edb1a182-b8f3-4062-aa81-5283b64b421a/resspub/6%20Enseignements%20th%C3%A9oriques/Outils%20p%C3%A9dagogiques/Enseignement%20th%C3%A8mes%20libres%202017/2017%2001%2012%20Actualit%C3%A9%20des%20anticoagulants-Archambault.pdf>
53. Marlu R. Les anticoagulants: partie 2. 2013; Université Grenoble Alpes. Faculté de médecine et de pharmacie.
54. Thériaque. Eliquis 2.5 mg CPR: monographie complète [Internet]. [cité 16 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=27882>
55. Schurgers LJ, Vermeer C. Differential lipoprotein transport pathways of K-vitamins in healthy subjects. *Biochim Biophys Acta.* 15 févr 2002;1570(1):27-32.



56. McCann JC, Ames BN. Vitamin K, an example of triage theory: is micronutrient inadequacy linked to diseases of aging? *Am J Clin Nutr.* oct 2009;90(4):889-907.
57. Wallin R, Cain D, Sane DC. Matrix Gla protein synthesis and gamma-carboxylation in the aortic vessel wall and proliferating vascular smooth muscle cells: a cell system which resembles the system in bone cells. *Thromb Haemost.* déc 1999;82(6):1764-7.
58. Spronk HMH, Soute BAM, Schurgers LJ, Thijssen HHW, De Mey JGR, Vermeer C. Tissue-specific utilization of menaquinone-4 results in the prevention of arterial calcification in warfarin-treated rats. *J Vasc Res.* déc 2003;40(6):531-7.
59. Vander AJ, Sherman JH, Luciano DS, Widmaier EP, Raff H, Strang KT, et al. *Physiologie humaine : les mécanismes du fonctionnement de l'organisme.* 5<sup>e</sup> éd. Montréal (Québec) Paris: Chenelière éducation Maloine; 2009. XXIII+888.
60. Hammami MB. Serum Osteocalcin [Internet]. Medscape. 2014 [cité 27 mars 2018]. Disponible sur: [http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:s\\_2TyKHVHnIJ:emedicine.medscape.com/article/2093955-overview+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=fr](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:s_2TyKHVHnIJ:emedicine.medscape.com/article/2093955-overview+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=fr)
61. Ducy P, Desbois C, Boyce B, Pinero G, Story B, Dunstan C, et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature.* 1 août 1996;382(6590):448-52.
62. Weber P. Vitamin K and bone health. *Nutrition.* oct 2001;17(10):880-7.
63. Price PA. Gla-containing proteins of bone. *Connect Tissue Res.* 1989;21(1-4):51-7; discussion 57-60.
64. Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture: a three year follow-up study. *Bone.* mai 1996;18(5):487-8.
65. Boskey AL, Gadaleta S, Gundberg C, Doty SB, Ducy P, Karsenty G. Fourier transform infrared microspectroscopic analysis of bones of osteocalcin-deficient mice provides insight into the function of osteocalcin. *Bone.* sept 1998;23(3):187-96.
66. Bottari S. Marqueurs biochimiques du remodelage osseux [Internet]. 2011 [cité 6 mars 2011]; Grenoble. Disponible sur: [http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/cms/sites/medatice/pcem2/pcem2/docs/20111012141935/Cours\\_Marqueurs\\_Osseux\\_2011.pdf](http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/cms/sites/medatice/pcem2/pcem2/docs/20111012141935/Cours_Marqueurs_Osseux_2011.pdf)
67. Price PA, Fraser JD, Metz-Virca G. Molecular cloning of matrix Gla protein: implications for substrate recognition by the vitamin K-dependent gamma-carboxylase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* déc 1987;84(23):8335-9.
68. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature.* 6 mars 1997;386(6620):78-81.
69. Murshed M, Schinke T, McKee MD, Karsenty G. Extracellular matrix mineralization is regulated locally; different roles of two gla-containing proteins. *J Cell Biol.* 7 juin 2004;165(5):625-30.

70. Wallin R, Cain D, Hutson SM, Sane DC, Loeser R. Modulation of the binding of matrix Gla protein (MGP) to bone morphogenetic protein-2 (BMP-2). *Thromb Haemost. déc 2000;84(6):1039-44.*
71. Zebboudj AF, Imura M, Boström K. Matrix GLA protein, a regulatory protein for bone morphogenetic protein-2. *J Biol Chem. 8 févr 2002;277(6):4388-94.*
72. Société Française de Rhumatologie. Dossier ostéoporose : B. Qu'est-ce que l'ostéoporose ? [Internet]. 2005 [cité 27 mars 2018]. Disponible sur: [http://www.rhumatologie.asso.fr/04-rhumatismes/grandes-maladies/0a-dossier-osteoporose/b6\\_eviter\\_osteoporose.asp](http://www.rhumatologie.asso.fr/04-rhumatismes/grandes-maladies/0a-dossier-osteoporose/b6_eviter_osteoporose.asp)
73. Eisai Co. Eisai announces the intermediate analysis of anti-osteoporosis treatment post-marketing research to investigate the benefits of menatetrenone as part of the Ministry of Health, Labour and Welfare's Pharmacoepidemiological Drug Review Program. 2005 [cité 6 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.eisai.com/news/news200506.html>
74. Binkley NC, Krueger DC, Engelke JA, Foley AL, Suttie JW. Vitamin K supplementation reduces serum concentrations of under-gamma-carboxylated osteocalcin in healthy young and elderly adults. *Am J Clin Nutr. déc 2000;72(6):1523-8.*
75. Jie KG, Bots ML, Vermeer C, Witteman JC, Grobbee DE. Vitamin K status and bone mass in women with and without aortic atherosclerosis: a population-based study. *Calcif Tissue Int. nov 1996;59(5):352-6.*
76. Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women. *J Clin Invest. avr 1993;91(4):1769-74.*
77. Szulc P, Arlot M, Chapuy MC, Duboeuf F, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin correlates with hip bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res. oct 1994;9(10):1591-5.*
78. Inaba N, Sato T, Yamashita T. Low-Dose Daily Intake of Vitamin K(2) (Menaquinone-7) Improves Osteocalcin  $\gamma$ -Carboxylation: A Double-Blind, Randomized Controlled Trials. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2015;61(6):471-80.*
79. Shiraki M, Aoki C, Yamazaki N, Ito Y, Tsugawa N, Suhara Y, et al. Clinical assessment of undercarboxylated osteocalcin measurement in serum using an electrochemiluminescence immunoassay: Establishments of cut-off value to determine vitamin K insufficiency in bone and to predict fracture leading to clinical use of vitamin K2. *Jpn J Med Pharm Sci. 1 janv 2007;57(4):537-46.*
80. Hodges SJ, Pilkington MJ, Stamp TC, Catterall A, Shearer MJ, Bitensky L, et al. Depressed levels of circulating menaquinones in patients with osteoporotic fractures of the spine and femoral neck. *Bone. 1991;12(6):387-9.*
81. Kanai T, Takagi T, Masuhiro K, Nakamura M, Iwata M, Saji F. Serum vitamin K level and bone mineral density in post-menopausal women. *Int J Gynaecol Obstet. janv 1997;56(1):25-30.*
82. Tamatani M, Morimoto S, Nakajima M, Fukuo K, Onishi T, Kitano S, et al. Decreased circulating levels of vitamin K and 25-hydroxyvitamin D in osteopenic elderly men. *Metab Clin Exp. 1 févr 1998;47(2):195-9.*

83. Tamatani M, Morimoto S, Nakalima M, Fukuo K, Onishi T, et al. Participation of decreased circulating levels of vitamin-k in bone-mineral loss of elderly men. *J Bone Miner Res.* août 1995;10(Supplement 1):S248.
84. Hart JP, Shearer MJ, Klenerman L, Catterall A, Reeve J, Sambrook PN, et al. Electrochemical detection of depressed circulating levels of vitamin K1 in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 1985;60(6):1268-9.
85. Hodges SJ, Akesson K, Vergnaud P, Obrant K, Delmas PD. Circulating levels of vitamins K1 and K2 decreased in elderly women with hip fracture. *J Bone Miner Res.* oct 1993;8(10):1241-5.
86. Feskanich D, Weber P, Willett WC, Rockett H, Booth SL, Colditz GA. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr.* janv 1999;69(1):74-9.
87. Booth SL, Tucker KL, Chen H, Hannan MT, Gagnon DR, Cupples LA, et al. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr.* mai 2000;71(5):1201-8.
88. Kaneki M, Hodges SJ, Hedges SJ, Hosoi T, Fujiwara S, Lyons A, et al. Japanese fermented soybean food as the major determinant of the large geographic difference in circulating levels of vitamin K2: possible implications for hip-fracture risk. *Nutrition.* avr 2001;17(4):315-21.
89. Orimo H, Hashimoto T, Shiraki M. Nation-wide survey of the hip fracture incidence in Japan. *Japanese Medical Journal.* 1995;3707:27.
90. Orimo H, Hosoda Y, Fujiwara S, Mizuno S, Hashimoto T, Tamaki T, et al. Hip fracture incidence in Japan. *J Bone Miner Metab.* 1 août 1991;9(1):15-9.
91. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, Shearer MJ, Gilbody S, Torgerson DJ. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 26 juin 2006;166(12):1256-61.
92. Schurgers LJ, Teunissen KJF, Hamulyák K, Knapen MHJ, Vik H, Vermeer C. Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K1 and natto-derived menaquinone-7. *Blood.* 15 avr 2007;109(8):3279-83.
93. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Combined treatment with vitamin k2 and bisphosphonate in postmenopausal women with osteoporosis. *Yonsei Med J.* 30 oct 2003;44(5):751-6.
94. Ishida Y, Kawai S. Comparative efficacy of hormone replacement therapy, etidronate, calcitonin, alfacalcidol, and vitamin K in postmenopausal women with osteoporosis: The Yamaguchi Osteoporosis Prevention Study. *Am J Med.* 15 oct 2004;117(8):549-55.
95. Sogabe N, Maruyama R, Baba O, Hosoi T, Goseki-Sone M. Effects of long-term vitamin K(1) (phylloquinone) or vitamin K(2) (menaquinone-4) supplementation on body composition and serum parameters in rats. *Bone.* 1 mai 2011;48(5):1036-42.
96. Akiyama Y, Hara K, Kobayashi M, Tomiuga T, Nakamura T. Inhibitory effect of vitamin K2 (menatetrenone) on bone resorption in ovariectomized rats: a histomorphometric and dual energy X-ray absorptiometric study. *Jpn J Pharmacol.* mai 1999;80(1):67-74.
97. Akiyama Y, Hara K, Ohkawa I, Tajima T. Effects of menatetrenone on bone loss induced by ovariectomy in rats. *Jpn J Pharmacol.* juin 1993;62(2):145-53.

98. Binkley N, Krueger D, Engelke J, Crenshaw T, Suttie J. Vitamin K supplementation does not affect ovariectomy-induced bone loss in rats. *Bone*. juin 2002;30(6):897-900.
99. Matsunaga S, Ito H, Sakou T. The effect of vitamin K and D supplementation on ovariectomy-induced bone loss. *Calcif Tissue Int*. oct 1999;65(4):285-9.
100. Koshihara Y, Hoshi K, Ishibashi H, Shiraki M. Vitamin K2 promotes 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$  vitamin D3-induced mineralization in human periosteal osteoblasts. *Calcif Tissue Int*. déc 1996;59(6):466-73.
101. Persy V, d'Haese P. Vascular calcification and bone disease : the calcification paradox. *Trends Mol Med*. 1 sept 2009;15(9):405-16.
102. Schurgers LJ, Spronk HMH, Soute BAM, Schiffers PM, DeMey JGR, Vermeer C. Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats. *Blood*. 1 avr 2007;109(7):2823-31.
103. Boström KI, Rajamannan NM, Towler DA. The regulation of valvular and vascular sclerosis by osteogenic morphogens. *Circ Res*. 19 août 2011;109(5):564-77.
104. Schurgers LJ, Uitto J, Reutelingsperger CP. Vitamin K-dependent carboxylation of matrix Gla-protein: a crucial switch to control ectopic mineralization. *Trends Mol Med*. avr 2013;19(4):217-26.
105. Neven E, Dauwe S, de Broe ME, d'Haese PC, Persy V. Endochondral bone formation is involved in media calcification in rats and in men. *Kidney Int*. sept 2007;72(5):574-81.
106. Johnson K, Polewski M, van Etten D, Terkeltaub R. Chondrogenesis mediated by PPI depletion promotes spontaneous aortic calcification in NPP1 $^{-/-}$  mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. avr 2005;25(4):686-91.
107. Doherty TM, Uzui H, Fitzpatrick LA, Tripathi PV, Dunstan CR, Asotra K, et al. Rationale for the role of osteoclast-like cells in arterial calcification. *FASEB J*. avr 2002;16(6):577-82.
108. Tintut Y, Demer L. Role of osteoprotegerin and its ligands and competing receptors in atherosclerotic calcification. *J Investig Med*. nov 2006;54(7):395-401.
109. Schoppet M, Al-Fakhri N, Franke FE, Katz N, Barth PJ, Maisch B, et al. Localization of osteoprotegerin, tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, and receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand in Mönckeberg's sclerosis and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. août 2004;89(8):4104-12.
110. Collin-Osdoby P, Rothe L, Anderson F, Nelson M, Maloney W, Osdoby P. Receptor activator of NF-kappa B and osteoprotegerin expression by human microvascular endothelial cells, regulation by inflammatory cytokines, and role in human osteoclastogenesis. *J Biol Chem*. 8 juin 2001;276(23):20659-72.
111. Simpson CL, Lindley S, Eisenberg C, Basalyga DM, Starcher BC, Simionescu DT, et al. Toward cell therapy for vascular calcification: osteoclast-mediated demineralization of calcified elastin. *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol*. févr 2007;16(1):29-37.
112. Rajzbaum G. XXème journée scientifique du GRIO. Paris 19 janvier 2007 : ostéoporose commune et maladies cardio-vasculaires [Internet]. Paris: Groupe de Recherche et

d'Information sur les Ostéoporoses; 2007 [cité 8 mai 2018]. Disponible sur:  
<http://www.grio.org/documents/page300/journee-scientifique-20-340-1276675942>

113. Schurgers LJ, Teunissen KJF, Knapen MHJ, Kwaijtaal M, van Diest R, Appels A, et al. Novel conformation-specific antibodies against matrix gamma-carboxyglutamic acid (Gla) protein: undercarboxylated matrix Gla protein as marker for vascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* août 2005;25(8):1629-33.
114. Orphanet. Syndrome de Keutel [Internet]. Orphanet. 2007 [cité 19 mars 2018]. Disponible sur:  
[http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=85202](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=85202)
115. Schurgers LJ, Spronk HMH, Skepper JN, Hackeng TM, Shanahan CM, Vermeer C, et al. Post-translational modifications regulate matrix Gla protein function: importance for inhibition of vascular smooth muscle cell calcification. *J Thromb Haemost.* déc 2007;5(12):2503-11.
116. Price PA, Toroian D, Lim JE. Mineralization by inhibitor exclusion: the calcification of collagen with fetuin. *J Biol Chem.* 19 juin 2009;284(25):17092-101.
117. Bunton TE, Biery NJ, Myers L, Gayraud B, Ramirez F, Dietz HC. Phenotypic alteration of vascular smooth muscle cells precedes elastolysis in a mouse model of Marfan syndrome. *Circ Res.* 19 janv 2001;88(1):37-43.
118. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, McNair R, Schurgers LJ, Proudfoot D, et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol JASN.* nov 2004;15(11):2857-67.
119. Ewence AE, Bootman M, Roderick HL, Skepper JN, McCarthy G, Epple M, et al. Calcium phosphate crystals induce cell death in human vascular smooth muscle cells: a potential mechanism in atherosclerotic plaque destabilization. *Circ Res.* 29 août 2008;103(5):e28-34.
120. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res.* 2 sept 2011;109(6):697-711.
121. Yao Y, Nowak S, Yochelis A, Garfinkel A, Boström KI. Matrix GLA protein, an inhibitory morphogen in pulmonary vascular development. *J Biol Chem.* 12 oct 2007;282(41):30131-42.
122. Speer MY, Yang H-Y, Brabb T, Leaf E, Look A, Lin W-L, et al. Smooth muscle cells give rise to osteochondrogenic precursors and chondrocytes in calcifying arteries. *Circ Res.* 27 mars 2009;104(6):733-41.
123. Yao Y, Bennett BJ, Wang X, Rosenfeld ME, Giachelli C, Lusis AJ, et al. Inhibition of bone morphogenetic proteins protects against atherosclerosis and vascular calcification. *Circ Res.* 20 août 2010;107(4):485-94.
124. Nakagawa Y, Ikeda K, Akakabe Y, Koide M, Uraoka M, Yutaka K-T, et al. Paracrine osteogenic signals via bone morphogenetic protein-2 accelerate the atherosclerotic intimal calcification in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* oct 2010;30(10):1908-15.
125. Zebboudj AF, Shin V, Boström K. Matrix GLA protein and BMP-2 regulate osteoinduction in calcifying vascular cells. *J Cell Biochem.* 1 nov 2003;90(4):756-65.

126. Schurgers LJ, Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Renard C, Magdeleyns EJ, et al. The circulating inactive form of matrix gla protein is a surrogate marker for vascular calcification in chronic kidney disease: a preliminary report. *Clin J Am Soc Nephrol.* avr 2010;5(4):568-75.
127. Westenfeld R, Krueger T, Schlieper G, Cranenburg ECM, Magdeleyns EJ, Heidenreich S, et al. Effect of vitamin K2 supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: a randomized trial. *Am J Kidney Dis.* févr 2012;59(2):186-95.
128. Cranenburg ECM, Koos R, Schurgers LJ, Magdeleyns EJ, Schoonbrood THM, Landewé RB, et al. Characterisation and potential diagnostic value of circulating matrix Gla protein (MGP) species. *Thromb Haemost.* oct 2010;104(4):811-22.
129. Manfioletti G, Brancolini C, Avanzi G, Schneider C. The protein encoded by a growth arrest-specific gene (*gas6*) is a new member of the vitamin K-dependent proteins related to protein S, a negative coregulator in the blood coagulation cascade. *Mol Cell Biol.* août 1993;13(8):4976-85.
130. Son B-K, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ota H, et al. Statins protect human aortic smooth muscle cells from inorganic phosphate-induced calcification by restoring Gas6-Axl survival pathway. *Circ Res.* 28 avr 2006;98(8):1024-31.
131. Nakano T, Ishimoto Y, Kishino J, Umeda M, Inoue K, Nagata K, et al. Cell adhesion to phosphatidylserine mediated by a product of growth arrest-specific gene 6. *J Biol Chem.* 21 nov 1997;272(47):29411-4.
132. Anderson HA, Maylock CA, Williams JA, Paweletz CP, Shu H, Shacter E. Serum-derived protein S binds to phosphatidylserine and stimulates the phagocytosis of apoptotic cells. *Nat Immunol.* janv 2003;4(1):87-91.
133. Shroff RC, McNair R, Figg N, Skepper JN, Schurgers L, Gupta A, et al. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation.* 21 oct 2008;118(17):1748-57.
134. Clarke MCH, Littlewood TD, Figg N, Maguire JJ, Davenport AP, Goddard M, et al. Chronic apoptosis of vascular smooth muscle cells accelerates atherosclerosis and promotes calcification and medial degeneration. *Circ Res.* 20 juin 2008;102(12):1529-38.
135. Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, Bennett MR, Shanahan CM, Weissberg PL. Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies. *Circ Res.* 24 nov 2000;87(11):1055-62.
136. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Warfarin causes rapid calcification of the elastic lamellae in rat arteries and heart valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* sept 1998;18(9):1400-7.
137. Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE, Schurgers LJ, Knapen MHJ, van der Meer IM, et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr.* nov 2004;134(11):3100-5.
138. Beulens JWJ, Bots ML, Atsma F, Bartelink M-LEL, Prokop M, Geleijnse JM, et al. High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification. *Atherosclerosis.* avr 2009;203(2):489-93.

139. Cundiff DK, Agutter PS. Cardiovascular Disease Death Before Age 65 in 168 Countries Correlated Statistically with Biometrics, Socioeconomic Status, Tobacco, Gender, Exercise, Macronutrients, and Vitamin K. *Cureus*. 24 août 2016;8(8):e748.
140. Knapen MHJ, Braam LAJLM, Drummen NE, Bekers O, Hoeks APG, Vermeer C. Menaquinone-7 supplementation improves arterial stiffness in healthy postmenopausal women. A double-blind randomised clinical trial. *Thromb Haemost*. mai 2015;113(5):1135-44.
141. Shea MK, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Dallal GE, Dawson-Hughes B, Ordovas JM, et al. Vitamin K supplementation and progression of coronary artery calcium in older men and women. *Am J Clin Nutr*. juin 2009;89(6):1799-807.
142. Caluwé R, Pyfferoen L, De Boeck K, De Vriese AS. The effects of vitamin K supplementation and vitamin K antagonists on progression of vascular calcification: ongoing randomized controlled trials. *Clin Kidney J*. avr 2016;9(2):273-9.
143. Frangi R. Decalcification of the Aortic Valve by Vitamin K2 (Menaquinone-7) (DECAV-K2): ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03305536 [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. 2018 [consulté le 6 mai 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03305536>.
144. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 18 mai 2000;342(20):1478-83.
145. Caluwé R, Vandecasteele S, Van Vlem B, Vermeer C, De Vriese AS. Vitamin K2 supplementation in haemodialysis patients: a randomized dose-finding study. *Nephrol Dial Transplant*. juill 2014;29(7):1385-90.
146. Société française de rhumatologie. Qu'est-ce que l'arthrose? [Internet]. Société française de rhumatologie. 2016 [cité 8 déc 2017]. Disponible sur: <http://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/arthrose/quest-ce-que-larthrose>
147. Fuerst M, Bertrand J, Lammers L, Dreier R, Echtermeyer F, Nitschke Y, et al. Calcification of articular cartilage in human osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. sept 2009;60(9):2694-703.
148. Wallin R, Schurgers LJ, Loeser RF. Biosynthesis of the vitamin K-dependent matrix Gla protein (MGP) in chondrocytes: a fetuin-MGP protein complex is assembled in vesicles shed from normal but not from osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. août 2010;18(8):1096-103.
149. Rosenthal AK. Calcium crystal deposition and osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. mai 2006;32(2):401-12.
150. Shroff RC, Shanahan CM. The vascular biology of calcification. *Semin Dial*. avr 2007;20(2):103-9.
151. Proudfoot D, Shanahan CM. Molecular mechanisms mediating vascular calcification: role of matrix Gla protein. *Nephrology*. oct 2006;11(5):455-61.
152. Loeser R, Carlson CS, Tulli H, Jerome WG, Miller L, Wallin R. Articular-cartilage matrix gamma-carboxyglutamic acid-containing protein. Characterization and immunolocalization. *Biochem J*. 15 févr 1992;282 ( Pt 1):1-6.

153. Loeser RF, Wallin R. Vitamin K-dependent carboxylation in articular chondrocytes. *Connect Tissue Res.* 1991;26(3):135-44.
154. Price PA, Thomas GR, Pardini AW, Figueira WF, Caputo JM, Williamson MK. Discovery of a high molecular weight complex of calcium, phosphate, fetuin, and matrix gamma-carboxyglutamic acid protein in the serum of etidronate-treated rats. *J Biol Chem.* 8 févr 2002;277(6):3926-34.
155. Quelch KJ, Cole WG, Melick RA. Noncollagenous proteins in normal and pathological human bone. *Calcif Tissue Int.* sept 1984;36(5):545-9.
156. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest.* août 2003;112(3):357-66.
157. Price PA, Nguyen TMT, Williamson MK. Biochemical characterization of the serum fetuin-mineral complex. *J Biol Chem.* 13 juin 2003;278(24):22153-60.
158. Oka H, Akune T, Muraki S, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, et al. Association of low dietary vitamin K intake with radiographic knee osteoarthritis in the Japanese elderly population: dietary survey in a population-based cohort of the ROAD study. *J Orthop Sci.* nov 2009;14(6):687-92.
159. Neogi T, Booth SL, Zhang YQ, Jacques PF, Terkeltaub R, Aliabadi P, et al. Low vitamin K status is associated with osteoarthritis in the hand and knee. *Arthritis Rheum.* avr 2006;54(4):1255-61.
160. Misra D, Booth SL, Tolstykh I, Felson DT, Nevitt MC, Lewis CE, et al. Vitamin K deficiency is associated with incident knee osteoarthritis. *Am J Med.* mars 2013;126(3):243-8.
161. Shea MK, Kritchevsky SB, Hsu F-C, Nevitt M, Booth SL, Kwok CK, et al. The association between vitamin K status and knee osteoarthritis features in older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. *Osteoarthritis Cartilage.* mars 2015;23(3):370-8.
162. Eisai Co. Vitamin K2 preparation for treatment of osteoporosis. Glakay® capsules 15mg: Menatetrenone preparation. avr 2014; Disponible sur: <http://studyres.com/doc/7844232/glakay-capsules-15mg>





# **Serment de Galien**



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».**

**LES NOUVELLES PROPRIETES THERAPEUTIQUES DE LA VITAMINE K**

**RÉSUMÉ :**

La vitamine K est connue aujourd'hui pour son rôle indispensable dans la coagulation notamment à travers les Antivitamines K (AVK), anticoagulants les plus prescrits devant les Anticoagulants Oraux Directs (AOD) dans la prévention des thromboses.

L'objectif de ce travail était de faire un état des lieux des connaissances actuelles sur les nouvelles protéines vitamines K dépendantes, et le rôle de la vitamine K2, plus particulièrement dans la prévention des maladies osseuses, des dépôts calciques artériels et des maladies cardiovasculaires.

En Europe, les références nutritionnelles de la vitamine K ne font pas la distinction entre les vitamines K1 et K2 et l'apport journalier recommandé (AJR) de cette vitamine est basé uniquement sur les besoins hépatiques pour la synthèse des facteurs de coagulation.

En outre, des études parues ces dernières années supposent que les AVK présenteraient de « nouveaux » inconvénients non négligeables causés par une diminution de la vitamine K réduite disponible. Ces études ont analysé le lien entre le taux de vitamine K2, le taux de carboxylation de protéines vitamines K dépendantes telles que l'ostéocalcine, la Protéine Gla de la Matrice (MGP), et la survenue de maladies osseuses, et de la calcification coronarienne. La diminution du risque de maladie cardiovasculaire en relation avec la vitamine K2 et non la vitamine K1, et le fait que la vitamine K2 soit reconnue au Japon comme traitement de l'ostéoporose interrogent les scientifiques quant à l'importance de cette vitamine et laissent supposer que l'AJR de celle-ci devrait être précisé à l'appui des nombreux essais cliniques en cours.

**MOTS CLÉS :** Vitamine K, ménaquinone, AVK, ostéocalcine, MGP, Gas6, calcification, ostéoporose

**FILIÈRE :** Officine