



**HAL**  
open science

# Compléments alimentaires à base de vitamine K2 : rôle dans le maintien du capital osseux et la prévention des calcifications vasculaires

Héloïse Jeanne Grenier

► **To cite this version:**

Héloïse Jeanne Grenier. Compléments alimentaires à base de vitamine K2 : rôle dans le maintien du capital osseux et la prévention des calcifications vasculaires. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03578126

**HAL Id: dumas-03578126**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03578126v1>**

Submitted on 17 Feb 2022

**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.

**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

*Année 2022*

*Thèse n°23*

*THESE POUR L'OBTENTION DU*  
**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

*Présentée et soutenue publiquement*

*Par GRENIER Héroïse Jeanne*

*Né(e) le 26 mai 1995 à Bordeaux*

*Le 15 décembre 2021*

**Compléments alimentaires à base de vitamine  
K2 : rôle dans le maintien du capital osseux et  
la prévention des calcifications vasculaires**

*Sous la direction de : Mme BATS Marie-Lise*

*Membres du jury :*

*Mr TRIAN Thomas  
Mme BATS Marie-Lise  
Mme COLOMER Sylvie  
Mme LACHAIZE Audrey*

*Président  
Directrice  
Examineur  
Examineur*

# REMERCIEMENTS

***A Madame Marie-Lise BATS Maître de Conférences à la faculté de pharmacie de Bordeaux et Praticien hospitalier, directrice de cette thèse,***

*Merci pour la confiance que vous m'avez accordé en acceptant d'encadrer ce travail, pour votre patience, vos relectures ainsi que pour toutes les heures que vous m'avez consacré. Merci de m'avoir conseillé tout au long de ce travail et d'avoir permis sa concrétisation aujourd'hui.*

***A Mr Trian Thomas, maître de Conférences à la faculté de pharmacie de Bordeaux et président du Jury, Mme Colomer Sylvie, Maître de Conférences à la faculté de pharmacie de Bordeaux et Praticien hospitalier,***

*Merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury et d'assister à ma soutenance. Merci à Mr Trian d'être mon président de jury. Soyez assurés de mon profond respect.*

***A Mme Lachaize Audrey, Pharmacien d'officine à Bordeaux***

*Merci Audrey pour ces bons moments lors de mes six mois de stage malgré cette période spéciale. Merci pour ce que tu m'as apporté tant sur le métier en lui-même que sur bien d'autres choses. J'en garderai toujours un super souvenir. Merci également d'avoir accepté de faire partie de mon jury.*

***A Mme Romain Brigitte et Mme De Bonfils Delphine, titulaires d'officine à Prignonrieux en Dordogne,***

*Je vous remercie sincèrement pour votre généreux investissement tant dans mes recherches que dans l'aménagement de mon temps de travail afin de rédiger ma thèse. Merci également pour tout ce que vous m'avez apporté dans l'exercice de la pharmacie. Je vous en suis tellement reconnaissante.*

***A ma famille,***

*Un remerciement tout particulier à ma mère Isabelle, pour m'avoir fait découvrir ce sujet qui a hâté ma curiosité et donné envie de le développer, ainsi que pour tes relectures. Merci mille fois pour ton soutien incomparable que ce soit pour ce travail ou tout au long de mes études. Merci maman.*

*Merci à mon père, Jean-Christophe, de m'avoir donné le gout de la pharmacie, je suis fière aujourd'hui d'avoir suivi ton chemin comme tu as pu suivre celui de ton oncle.*

*Merci à ma mère, mon père, ma sœur Chloé, mes frères Antoine et Raphaël, mon beau-père Alain, ma tante et mon oncle, mes cousines, mes grands-parents, dont l'affection, l'amour, le soutien et l'encouragement constant m'ont été d'un grand réconfort et ont contribué à l'aboutissement de mon parcours.*

*Merci à Gaëtan d'avoir supporté mon stress au quotidien, de m'avoir soutenue et comprise. Merci pour ta tendresse et ton intelligence.*

*Votre présence et vos encouragements sont pour moi les piliers fondateurs de ce que je suis et de ce que je fais. Je vous aime.*

***A mes ami(e)s de faculté et de longues dates,***

*Katline, merci pour ces belles années d'études à tes côtés, pour ton soutien, ta joie et ta positivité, pour tous ces moments qui font du bien. A notre stage Martiniquais de 5<sup>ème</sup> année.*

*Emmanuelle, Chloé, Lucie, Agathe, Claire, Juliette, Luc, Alexander, merci pour ces nombreux moments partagés, pour votre présence, votre soutien et votre bonne humeur.*

*Je suis fière de vous avoir à mes côtés. Que notre amitié dure toujours.*

## Table des matières

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>2</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>6</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>7</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>8</b>
<b>PARTIE 1- GENERALITES SUR LA VITAMINE K</b> .....	<b>10</b>
<b>1. Qu'est-ce qu'une vitamine ?</b> .....	<b>10</b>
1.1. Définition.....	10
1.2. Classification.....	11
1.3. Besoins.....	13
1.4. Fonctions physiologiques.....	13
<b>2. La Vitamine K</b> .....	<b>16</b>
2.1. Généralités et découverte de la vitamine K.....	16
2.2 Structure et nomenclature de la vitamine K.....	17
2.2.a Structure des vitamines K1, K2 et K3.....	17
2.2.b Nomenclature des vitamines K.....	19
2.3. Les sources de vitamines K.....	20
2.3.a. Vitamine K1.....	20
2.3.b. Vitamine K2.....	20
2.3.c Microbiote intestinal et vitamine K2.....	23
2.3.d. Vitamine K3.....	24
2.4. Besoins estimés et carences en vitamine K.....	24
2.5. Biodisponibilité et métabolisme de la vitamine K alimentaire.....	26
2.5.a Absorption et distribution.....	26
2.5.b. Biodisponibilité.....	28
2.5.c. Catabolisme et élimination de la vitamine K.....	31
2.6. Fonctions principales de la vitamine K.....	32
2.6.a. Vitamine K1.....	32
2.6.b. Vitamine K2.....	33
2.7. Cycle de la vitamine K.....	34
<b>PARTIE 2 : RÔLE DE LA VITAMINE K2 DANS LE METABOLISME OSSEUX ET SON INTÊRET DANS LA PRÉVENTION DE L'OSTÉOPOROSE</b> .....	<b>36</b>
<b>1. Le tissu osseux</b> .....	<b>36</b>
1.1 Définition.....	36
1.2. Rôle du tissu osseux.....	37
1.3. Structure du tissu osseux.....	38
1.3.a. La matrice organique.....	39
1.3.b. La matrice minérale ou inorganique.....	39
1.3.c. Les cellules du tissu osseux.....	40
1.4. Le remodelage osseux.....	41
.....	42
1.5. Évolution de la masse osseuse au cours du temps.....	43
1.6 Les facteurs nutritionnels impliqués dans le métabolisme osseux.....	44
1.6.a. Le calcium.....	45
1.6.b. La vitamine D.....	46
<b>2. L'ostéoporose</b> .....	<b>47</b>
2.1. Généralités et physiopathologie.....	47
2.2. Facteurs de risques.....	48
2.3. Recommandations actuelles pour la prévention de l'ostéoporose.....	49
2.4. Remise en question des recommandations et nouvelles recommandations pour cette prévention ?.....	49
<b>3. Lien entre vitamine K2 et maintien de la structure osseuse</b> .....	<b>51</b>
3.1. Les protéines de la matrice vitamine K dépendantes (PVKD).....	51

3.2. L'ostéocalcine.....	52
3.3. L'ostéocalcine sérique : Biomarqueur de remodelage osseux.....	55
3.4. La supplémentation en vitamine K2 retarde la perte osseuse.....	56
<b><i>PARTIE 3 : LE RÔLE DE LA VITAMINE K2 DANS LA PREVENTION DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES : DIMINUTION DU RISQUE DE CALCIFICATION VASCULAIRE.</i></b> .....	<b>60</b>
<b>1. Physiopathologie de la calcification vasculaire.....</b>	<b>60</b>
1.1. Anatomie des vaisseaux sanguins .....	60
1.2. La calcification vasculaire .....	61
1.2.a. Définition .....	61
1.2.b. Les facteurs de risque de la calcification vasculaire.....	63
1.2.c. Mécanisme de calcification.....	64
1.3. Parallèle calcification vasculaire/ostéoporose : le paradoxe de la calcification.....	64
<b>2. La protéine MGP, une PVDK au rôle primordial dans l'inhibition de la calcification vasculaire .....</b>	<b>65</b>
2.1. La matrix gla protéine (MGP) .....	65
2.2. Carence en vitamine K : Facteur de risque de maladie cardiovasculaire .....	67
2.3. Supplémentation en vitamine K pour une amélioration des paramètres cardiovasculaires ? .....	68
<b><i>PARTIE 4 : LES COMPLEMENTES ALIMENTAIRES EN VITAMINE K2 ET LE CONSEIL AU COMPTOIR A L'OFFICINE.....</i></b> .....	<b>70</b>
<b>1. Définition des compléments alimentaires.....</b>	<b>70</b>
1.1. Définition .....	70
1.2. Définition réglementaire .....	71
1.2.a. Directive européenne 2002/46/CE (84) .....	71
1.2.b. Transposition en droit français .....	72
1.3. Des produits nécessitant une mise en garde .....	73
<b>2. Nutrivigilance.....</b>	<b>74</b>
2.1 Qu'est-ce que la nutrivigilance ? .....	74
2.2 La nutrivigilance des compléments alimentaires, comment et qui déclare les effets indésirables ? .....	74
<b>3. Compléments alimentaires contenant de la vitamine K2 .....</b>	<b>75</b>
3.1. Quelles formes de vitamine K2 sont utilisées dans les compléments alimentaires ? .....	75
3.2. Les sources de cette vitamine K2 MK-7 .....	76
3.3. Les formes galéniques utilisées .....	77
3.4. Posologie .....	79
3.5. Indications .....	79
3.6. Précaution d'emploi.....	80
3.6.a. Anticoagulants antivitamines K (AVK).....	80
3.6.b. Allergies.....	81
3.7. Effets secondaires indésirables .....	82
<b>4. Le rôle du pharmacien d'officine dans le conseil au comptoir de la Vitamine K2 .....</b>	<b>82</b>
4.1. Le devoir du pharmacien face à une demande de complément alimentaire .....	82
4.2. Les conseils du pharmacien d'officine sur le complément alimentaire à base de vitamine K2 .....	83
4.3. Enquête sur la connaissance et le conseil de la vitamine K2 des pharmaciens d'officine en Dordogne, Gironde et Landes.....	84
<b>5. Pour aller plus loin : D'autres perspectives de la supplémentation en vitamine K2 .....</b>	<b>90</b>

# Liste des figures

FIGURE 1. STRUCTURE MOLECULAIRE DE LA MENADIONE.....	17
FIGURE 2. STRUCTURE MOLECULAIRE DE LA PHYLLOQUINONE (VITAMINE K1).....	18
FIGURE 3. STRUCTURE MOLECULAIRE DES MENAQUINONES MK-7 .....	18
FIGURE 4. LES SOURCES ALIMENTAIRES DE VITAMINE K .....	22
FIGURE 5. ABSORPTION INTESTINALE ET DISTRIBUTION AUX TISSUS DE LA VITAMINE K ALIMENTAIRE.....	28
<i>FIGURE 6. COMPARAISON DE LA BIODISPONIBILITE ORALE DES VITAMINES K1 ET MK-7) .....</i>	<i>30</i>
FIGURE 7. ÉVOLUTION DES TAUX SÉRIQUES DE VITAMINE K2 .....	31
FIGURE 8. RECYCLAGE DE LA VITAMINE K .....	35
<i>FIGURE 9. STRUCTURE CELLULAIRE DU TISSU OSSEUX .....</i>	<i>38</i>
FIGURE 10. MODELE DU CYCLE DE REMODELAGE OSSEUX .....	42
<i>FIGURE 11. DIAGRAMME MONTRANT L'ÉVOLUTION DE LA MASSE OSSEUSE EN FONCTION DE L'ÂGE ET DU SEXE .....</i>	<i>44</i>
FIGURE 12. STRUCTURE MOLECULAIRE DE L'OSTEOCALCINE.....	52
FIGURE 13. REACTION DE CARBOXYLATION DE L'ACIDE GLUTAMIQUE.....	53
FIGURE 14. MECANISME DE CARBOXYLATION DE L'OSTEOCALCINE.....	54
<i>FIGURE 15. EFFET DE LA SUPPLEMENTATION EN MK-7 SUR L'OSTEOCALCINE, LA MASSE OSSEUSE ET DENSITE OSSEUSE DU COL FEMORAL, DE LA COLONNE LOMBAIRE, ET INDICES DE RESISTANCE OSSEUSE. ....</i>	<i>58</i>
FIGURE 16. STRUCTURE HISTOLOGIQUE DES DIFFERENTES PAROIS D'UN VAISSEAU SANGUIN.....	61
FIGURE 17: REPRESENTATION DU PROCESSUS DE CALCIFICATION VASCULAIRE .....	62
FIGURE 18. STRUCTURE MOLECULAIRE DE LA MGP .....	66
FIGURE 19: LIBERATION DANS LES LIQUIDES BIOLOGIQUES D'UN PRINCIPE ACTIF MICROENCAPSULE.....	76
FIGURE 20: EXEMPLE DE COMPLEMENTES ALIMENTAIRES A BASE DE VITAMINE K2 DISPONIBLES EN OFFICINE. ....	78
FIGURE 21:FONCTIONS DE LA VITAMINE K2 DANS LE CORPS.....	91

# Liste des tableaux

TABLEAU 1. NOMENCLATURE DES VITAMINES LIPOSOLUBLES.....	12
TABLEAU 2. NOMENCLATURE DES VITAMINES HYDROSOLUBLES .....	12
TABLEAU 3. LES VITAMINES : ROLES BIOLOGIQUES, SOURCES ET SIGNES DE CARENCES .....	15
TABLEAU 4. NOMENCLATURE DE LA VITAMINE K2 SELON L'IUPAC .....	19
TABLEAU 5. SOURCES ALIMENTAIRES ET TENEUR EN VITAMINE K1 POUR 100G D'ALIMENT DONNE.....	20
TABLEAU 6. SOURCES ALIMENTAIRES ET TENEUR EN VITAMINE K2 POUR 100G D'ALIMENT DONNE.....	22
TABLEAU 7: EXEMPLE DE COMPLEMENTS ALIMENTAIRES CONTENANTS DE LA VITAMINE K2 MK-7 AUJOURD'HUI PRESENTS SUR LE MARCHE. ....	78



# INTRODUCTION

La vitamine K n'est pas une seule entité mais constitue une famille de vitamines structurellement différentes et provenant de sources différentes. Cette famille regroupe la vitamine K1, K2 et K3.

La vitamine K existe naturellement sous deux formes : la phylloquinone (vitamine K1) présente dans les végétaux et la ménaquinone (vitamine K2) produite par fermentation bactérienne. L'utilisation de la lettre K vient de l'allemand *Koagulation*, qui fait référence à son rôle dans la coagulation sanguine. La vitamine K, majoritairement la vitamine K1, joue un rôle clé dans l'activation de la cascade de la coagulation. Elle agit comme cofacteur enzymatique permettant l'activation des protéines de la coagulation.

Depuis quelques années, le rôle de la vitamine K semble s'étendre à d'autres processus, tels que le métabolisme osseux ou l'homéostasie vasculaire. En effet, des protéines dépendantes de la vitamine K, plus particulièrement de la vitamine de type K2, ont suscité récemment un grand intérêt pour leurs rôles dans le maintien de la calcification osseuse, ou au contraire en s'opposant à la calcification anormale des vaisseaux. Ceci explique l'engouement pour la recherche sur l'ostéoporose ou sur la calcification vasculaire. Les essais cliniques de supplémentation en vitamine K2 sont prometteurs et ouvrent à de nouvelles perspectives thérapeutiques dans la prise en charge de ces pathologies.

Dans ce travail de thèse, nous aborderons tout d'abord la biochimie des différentes formes de vitamine K : structures, sources, besoins chez l'homme et rôles. Ensuite nous développerons précisément le rôle de la vitamine de type K2 : premièrement dans le

métabolisme osseux et son intérêt dans la prévention de l'ostéoporose ; deuxièmement dans la physiologie vasculaire en diminuant le risque de calcification des vaisseaux. Pour comprendre le rôle de la vitamine K2 dans la prévention de ces maladies, nous nous intéresserons aux différentes protéines vitamine-K2 dépendantes, comme l'ostéocalcine présente dans le tissu osseux, ou la MGP (matrix Gla protein) présente dans la paroi des vaisseaux sanguins.

Enfin, dans une dernière partie nous définirons ce qu'est un complément alimentaire puis nous ferons un état des lieux des connaissances actuelles du pharmacien d'officine sur la vitamine K2 et son rôle de conseil sur la supplémentation par compléments alimentaires.

# **PARTIE 1- GENERALITES SUR LA VITAMINE K**

## **1. Qu'est-ce qu'une vitamine ?**

### **1.1. Définition**

Le terme « vitamine » provient du latin « Vita » qui signifie vie et du suffixe « amine » qui est le nom du radical azote en chimie. Ce terme fut établi par le chercheur américain Casimir Funk en 1912, qui considérait les vitamines comme des substances nécessaires à la vie et contenant toutes de l'azote (1).

Celui-ci avait raison en ce qui concerne la première partie de son postulat. Les vitamines sont en effet des substances organiques indispensables au bon fonctionnement de l'organisme. Elles sont classées dans la catégorie des « micronutriments », par opposition aux macronutriments que sont les glucides, lipides et protéines. Contrairement aux macronutriments, elles n'ont aucune valeur énergétique propre, mais n'en demeurent pas moins essentielles. Certaines d'entre elles peuvent être synthétisées par l'organisme mais en général cette synthèse, dite synthèse endogène, est insuffisante, ce pourquoi elles doivent être impérativement apportées par l'alimentation (2).

La deuxième partie de son postulat était en revanche fausse ; toutes les vitamines ne possèdent pas le radical amine. En effet, ce sont des molécules avec une grande hétérogénéité de structure, relativement complexes. Elles interviennent, en faible

concentration, dans de nombreux processus biochimiques de l'organisme (2). Treize substances répondent à cette définition (3) et sont listées dans les tableaux 1 et 2.

## 1.2. Classification

Les vitamines sont habituellement classées selon leur solubilité, en deux groupes. On oppose les vitamines liposolubles (Tableau 1) aux vitamines hydrosolubles (Tableau 2). Cette différence de solubilité a des conséquences sur leur devenir métabolique, en particulier sur leur absorption et leur stockage.

Les vitamines hydrosolubles sont appelées ainsi car elles sont capables de se dissoudre dans l'eau, ce qui par conséquent leur permet de se disperser dans les liquides de l'organisme, sans être stockées. Ceci en fait des molécules très peu toxiques puisque même en cas de consommation excessive, elles vont être rapidement évacuées dans les urines (4). Cependant, si les apports alimentaires ne sont pas assez importants (moins de 50% des apports recommandés), des carences peuvent apparaître en un mois seulement. Ce groupe est représenté par les vitamines du groupe B (B1, B2, B13, B5, B6, B8, B9 et B12) et la vitamine C.

Les vitamines liposolubles, sont absorbées en même temps que les graisses alimentaires et sont stockées dans les tissus adipeux (Vit D et Vit E) ou dans le foie (Vit A, Vit K). Elles correspondent aux vitamines A, D, E et K. Leur stockage permet de suppléer un apport alimentaire irrégulier car une concentration intratissulaire suffisante est maintenue un certain temps. Néanmoins leur stockage peut entraîner une toxicité en cas d'apport trop important (supplémentation inappropriée) (4).

Tableau 1. Nomenclature des vitamines liposolubles

VITAMINES LIPOSOLUBLES NOM CODE	NOM CHIMIQUE
VITAMINE A	Rétinol
VITAMINE D	Cholécalciférol (D3)
VITAMINE E	Ergocalciférol (D2)
	$\alpha$ -tocophérol
	$\beta$ -tocophérol
	$\delta$ -tocophérol
	$\gamma$ -tocophérol
VITAMINE K	Phylloquinone (K1)
	Ménaquinone (K2)
	Ménadione (K3)

Tableau 2. Nomenclature des vitamines hydrosolubles

VITAMINES HYDROSOLUBLES NOM CODE	NOM CHIMIQUE
VITAMINE B1	Thiamine
VITAMINE B2	Riboflavine
VITAMINE B3 OU PP	Acide nicotinique ou Niacine (nicotinamide)
VITAMINE B5	Acide pantothénique
VITAMINE B6	Pyridoxine, pyridoxamine
VITAMINE B8	Biotine
VITAMINE B9	Acide folique
VITAMINE B12	Cobalamine
VITAMINE C	Acide ascorbique

### 1.3. Besoins

Les besoins en vitamines sont fixés par le Règlement Européen (UE) n° 1169/2011 et l'EFSA (European Food Safety Agency/ Agence Européenne de Sécurité des Aliments) sous le terme d'apports journaliers recommandés (AJR). Ils correspondent à la quantité de nutriments nécessaire pour assurer le bon fonctionnement métabolique d'un sujet en bonne santé ou comme la dose minimale quotidienne requise pour prévenir la survenue d'une carence. Les besoins journaliers sont de l'ordre du  $\mu\text{g}$  (vitamines liposolubles) au mg (vitamines hydrosolubles).

Toutefois les AJR ou valeurs nutritionnelles de référence qui définissent un apport vitaminique optimal sont extrêmement variables selon les individus et dépendantes de nombreux facteurs (âge, génétique, environnement, nutrition) (5).

### 1.4. Fonctions physiologiques

Au sein de l'organisme, les vitamines jouent des rôles très variés. Ces micronutriments rentrent en jeu dans des mécanismes biochimiques très différents les uns des autres, ayant pour finalité soit pour le bon fonctionnement métabolique d'un organe, soit le maintien structural d'un tissu.

Les vitamines sont des précurseurs de molécules essentielles : les co-enzymes. Il s'agit de molécules organiques qui peuvent s'unir à une apoenzyme pour l'activer et permettre de catalyser une réaction. C'est par exemple le cas de la vitamine K et de son rôle

activateur des facteurs protéiques de la coagulation sanguine. Ou encore de la vitamine B6 indispensable aux réactions de transamination ou de décarboxylation. Les vitamines peuvent également jouer un rôle dans des réactions d'hydroxylation ou d'oxydo-réduction. Par exemple l'acide ascorbique ou vitamine C, agit comme un puissant agent antioxydant. Elle est également nécessaire à la formation du collagène, la dégradation de la tyrosine ou encore la synthèse de la noradrénaline (6).

Les vitamines peuvent aussi se comporter comme des hormones. Les vitamines D et vitamine A agissent selon un mécanisme similaire à celui des hormones stéroïdiennes par la liaison à un récepteur cytosolique puis à un récepteur nucléaire ce qui entraîne *in fine* la modification de la synthèse protéique. Ainsi la vitamine D est une pro-hormone qui permet la transcription de gènes codant pour des protéines dont des protéines sont certaines à forte affinité pour le calcium (Calcium Binding Proteins) au niveau de la peau, des os et de l'intestin (stimule l'absorption digestive du calcium) (7).

Il est aussi acquis que les vitamines interviennent dans la lutte contre les infections en renforçant le système immunitaire, favorisent la réparation de tissus lésés et préviennent le vieillissement prématuré et l'apparition de certaines maladies (6). Les organes cibles des vitamines sont nombreux : peau, système digestif, système immunitaire, vaisseaux, yeux, os etc.

Le Tableau ci-dessous détaille les rôles biologiques des différentes vitamines ainsi que les sources alimentaires et les pathologies associées aux carences vitaminiques (Tableau 3) :

Tableau 3. Les vitamines : Rôles biologiques, sources et signes de carences

	<b>Rôles</b>	<b>Sources</b>	<b>Pathologies associées aux déséquilibres</b>
<b>Vitamine A</b>	Vision, expressions de gènes, immunité, antioxydant	Carottes, chou, épinards, foie, produits laitiers, œufs, poisson	Fatigue, anémie, baisse d'acuité visuelle
<b>Vitamine D</b>	Homéostasie phosphocalcique, immunité	Synthèse endogène, huile, poisson gras, jaune d'œuf, produits laitiers, céréales, levures, champignons	Troubles osseux (rachitisme, ostéomalacie) et troubles musculaires
<b>Vitamine E</b>	Antioxydant	Huiles végétales, céréales, légumes verts, poissons	Troubles hématologiques, déficiences neuromusculaires et ophtalmiques, fatigue
<b>Vitamine C</b>	Antioxydant, stimulant, immunité	Fruits frais, agrumes	Scorbut, asthénie, amaigrissement, infections fréquentes
<b>Vitamines B1,2,3,5,6,8</b>	Production d'énergie	Levures, céréales, tissus animaux	Fatigue, troubles neurologiques, problèmes de peau et de cheveux
<b>Vitamine B9</b>	Division cellulaire	Légumes, fruits, céréales, foie	Fatigue, malformation fœtale
<b>Vitamine B12</b>	Division cellulaire	Tout aliment d'origine animale	Fatigue, troubles neurologiques
<b>Vitamine K</b>	Coagulation, métabolisme osseux, biologie vasculaire	Légumes verts, tissus animaux (foie, abats), produits issus de la fermentation	Syndromes hémorragiques, troubles osseux, athérosclérose



## 2. La Vitamine K

### 2.1. Généralités et découverte de la vitamine K

La vitamine K a été découverte par hasard en 1929, à l'institut de biochimie de l'université de Copenhague, par le scientifique danois Henrik Dam, alors qu'il effectuait des recherches sur le cholestérol. En soumettant des poulets à un régime alimentaire très pauvre en graisse, il a constaté que les animaux présentaient des signes d'hémorragie (8). En complétant leur régime par certains aliments dont la luzerne et le plancton, les saignements ont diminués. Il en a ainsi déduit que l'absence d'une certaine substance contenue dans l'alimentation pouvait entraîner des hémorragies. Il lui donna donc le nom de « Vitamine K » en se basant sur le mot allemand « Koagulation », en référence à son rôle potentiel dans la coagulation sanguine. Henrik Dam a pu également constater que cette vitamine était à la fois présente dans les végétaux (par exemple dans les graines de chou, les tomates, le soja et la luzerne) et dans certains organes animaux, comme le foie (8).

En 1936, Dam est parvenu à isoler une première vitamine K (vitamine K1) à partir de la luzerne. La première synthèse chimique a été réalisée peu de temps après, en 1939 par le scientifique Edward Doisy. Par la suite, E. Doisy et ses collaborateurs ont isolé une deuxième vitamine K : la vitamine K2 à partir de farine de poisson humidifiée qu'ils ont laissé se dégrader naturellement (8). Toutefois, la vitamine K2 n'a pas suscité d'intérêt en vue d'application pharmaceutiques car elle était jugée moins active que la vitamine K1.

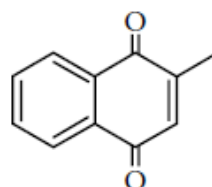
En 1943, Henrik Dam et Edward Doisy reçoivent le prix Nobel de médecine pour leurs travaux sur la vitamine K (9). Les fonctions de la vitamine K, notamment son rôle dans la coagulation, ne seront formellement établies que dans les années 1950.

## 2.2 Structure et nomenclature de la vitamine K

La vitamine K est une vitamine liposoluble. Elle fait partie, par sa structure, de la famille des quinones (composé cyclique présentant deux fonctions cétones). Il en existe trois isoformes : deux naturelles, la vitamine K1 et la vitamine K2, ainsi qu'une isoforme synthétique, la vitamine K3.

### 2.2.a Structure des vitamines K1, K2 et K3

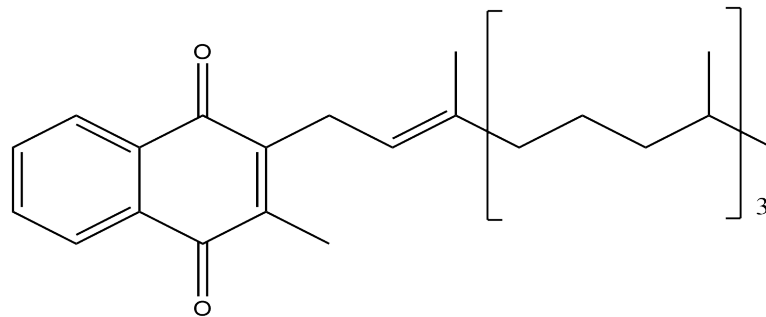
Toutes les isoformes de vitamine K ont en commun un noyau ménadione correspondant à du 2-méthyl-1,4-naphtoquinone (Figure 1). Elles se distinguent par leur chaîne latérale en position 3 (Figure 2 et Figure 3), de longueur et de saturation variable selon l'isoforme (10).



Menadione

Figure 1. Structure moléculaire de la Ménadione

La vitamine K1, appelée aussi « phylloquinone » présente une chaîne latérale de 20 atomes de carbone monoinsaturée (Figure 2).



Phylloquinone (vitamin K<sub>1</sub>)

Figure 2. Structure moléculaire de la phylloquinone (vitamine k1)

La vitamine K2 est aussi appelée « ménaquinone ». Il existe plusieurs ménaquinones, en abrégé « MK-n », où « n » représente le nombre d'unités isopréniques (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>), situées en position 3, qui composent la chaîne latérale. Il existe des ménaquinones allant de MK-1 à MK-13 (10). Par exemple, la vitamine K2 de type MK-7 contient 7 unités isopréniques dans sa chaîne latérale, soit 35 atomes de carbones (Figure 3).

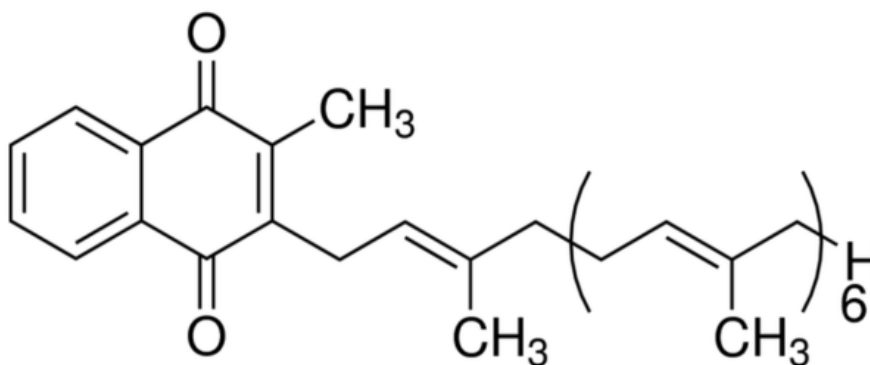


Figure 3. Structure moléculaire des ménaquinones MK-7

La vitamine K3 ou « ménadione » est la seule forme synthétique de vitamine K, constituée uniquement du noyau ménadione (Figure1) (10). Cette forme de vitamine K est utilisée pour enrichir l'alimentation des volailles et des porcs.

## 2.2.b Nomenclature des vitamines K

La nomenclature la plus utilisée à l'heure actuelle est celle adoptée par l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (IUPAC) (11) « phylloquinone » pour la K1, « ménaquinone » pour toutes les vitamines K2 et « ménadione » pour la K3 (Tableau 4).

Tableau 4. Nomenclature de la vitamine K2 selon l'IUPAC (11)

	<b>Structure</b>	<b>IUPAC</b>
<b>Vitamine K1</b>	2-Methyl-3-phytyl-1,4-naphtoquinone	<b>Phylloquinone (K)</b>
<b>Vitamine K2(n)</b>	2-Methyl-3-multiprenyl-1,4-naphtoquinone	<b>Ménaquinone (MK-n)</b>
<b>Vitamine K3</b>	2-Methyl-1,4-naphtoquinone	<b>Ménadione</b>

## 2.3. Les sources de vitamines K

### 2.3.a. Vitamine K1

Les aliments les plus riches en phylloquinone (Vitamine K1) sont les légumes à feuilles vertes (brocolis, épinards, salade verte, choux) qui représentent jusqu'à 60 % des sources (Figure 4). La vitamine K1 est également présente dans d'autres légumes, dans les fruits (comme la tomate, les pruneaux, etc.) ainsi que dans les huiles végétales (soja, colza, olive) (Tableau 5) (12). La vitamine K1 est la forme de vitamine K la plus fréquemment retrouvée dans l'alimentation humaine.

Tableau 5. Sources alimentaires et teneur en vitamine K1 pour 100g d'aliment donné (13)

<b>Quantité pour 100g</b>	
<b>Légumes</b>	Épinards cuit (387 µg), blette (327 µg), chicorée frisée (298 µg), épinards cru (270 µg), cresson cru (250 µg), endive crue (231 µg), brocoli (141 µg), chou de Bruxelles (140 µg), chou vert (109 µg)
<b>Fruits</b>	Pruneau (59,5 µg), kiwi (40,3 µg), rhubarbe sucrée cuite (21,1 µg), mûre (de ronce) (19,8 µg), myrtille (19,3 µg)
<b>Matières grasses</b>	Huile de soja (362 µg), huile de colza (71,3 µg), huile d'olive vierge (47,8 µg)

### 2.3.b. Vitamine K2

Alors que la phylloquinone est uniquement présente dans les plantes, les ménaquinones (MK-n) sont des vitamines K qui sont à la fois retrouvées dans

l'alimentation et produites par le microbiote intestinal. Les ménaquinones sont principalement produites par fermentation bactérienne, non seulement par la flore intestinale à partir des aliments que nous consommons, mais aussi dans des produits finis issus de la fermentation (12). Par exemple le natto, un aliment traditionnel japonais à base graine de soja fermenté, contient des grandes quantités de MK-7 (Figure 4). Par comparaison, on estime qu'il contient environ 2,5 fois plus de MK-7 que la teneur en phylloquinone des épinards (12). La production de natto est difficile en raison des mesures spécifiques requises pour le processus de fermentation. Ceci explique sans doute la rareté de ce type d'aliment dans les régimes alimentaires adoptés ailleurs qu'au Japon. La richesse en vitamine K2 contenue dans l'alimentation de la population japonaise est à l'origine des recherches fondatrices sur ses effets bénéfiques de la vitamine K2 sur le métabolisme du calcium. D'autres aliments fermentés, comme le fromage, sont aussi des sources importantes de ménaquinones telles que MK-8 et MK-9. Les formes et les quantités de ménaquinones contenues dans les fromages dépendent des pratiques de production de fromage : type de souches bactériennes utilisées et conditions de fermentation (12).

Les aliments d'origine animale contiennent aussi de la vitamine K2 c'est le cas de la MK-4. Celle-ci est une exception parmi les ménaquinones car elle n'est pas d'origine bactérienne mais formée à partir de la vitamine K3 (ménadione, forme synthétique de vitamine K) ou directement par transformation de la phylloquinone alimentaire. Cependant, la synthèse de MK-4 à partir de phylloquinone est limitée aux reins ou au cerveau de l'animal, des organes qui ne sont pas couramment (12) (Tableau 6).

Tableau 6. Sources alimentaires et teneur en vitamine K2 pour 100g d'aliment donné (13)

Aliments riches en Vitamine K2	Quantité pour 100g
Natto (préparation à base de soja fermenté)	1103 µg de MK-7 (90%), MK-8 (8%), MK-6 (1%), MK-5 (1%)
Pâté de foie	369 µg de MK-4
Fromage à pâte molle	56 µg de MK-9 (70%), MK-8 (20%), MK-7 (2%), MK-6 (1%), MK-5 (0,5%), MK-4 (6,5%)
Fromage à pâte dure	76 µg de MK-9 (67%), MK-8 (22%), MK-7 (2%), MK-6 (1%), MK-5 (2%)
Jaune d'œuf	32 µg de MK-6 (2%), MK-4 (98%)
Fromage caillé	24 µg de MK-9 (75%), MK-8 (20%), MK-7 (1%), MK-6 (1%), MK-5 (0,5%), MK-4 (2,6)
Beurre	15 µg de MK-4
Viande de bœuf hachée	8,1 µg de MK-4
Choucroute	0,19 µg de MK-7



Figure 4. Les sources alimentaires de vitamine K ; Le côté gauche de la pyramide représente la teneur en K1 dans l'alimentation comprenant tous les légumes à feuilles (épinards, choux, brocolis etc.). Le côté droit représente la teneur en K2, le natto étant la source la plus importante (12).

### 2.3.c Microbiote intestinal et vitamine K2

Au sein du microbiote intestinal, certaines espèces sont capables de produire des MK à longues chaînes disponibles pour l'hôte. Cependant, le mécanisme exact de synthèse de la vitamine K2 par ces bactéries n'est pas clairement établi. De plus seulement 10 à 50 % des bactéries de la flore intestinale contribuent à la production de ménaquinones.

Les isoformes concernés par la production bactérienne intestinale sont principalement les MK à longue chaîne : MK-6 produite par *Eubacterium lentum*, MK-7 par les espèces de *Veillonella*, MK-8 par les entérobactéries, MK-10 et MK-11 par les genres *Bactéroides* (13).

La synthèse de vitamine K2 par fermentation a lieu majoritairement dans le côlon, cependant les sels biliaires y sont peu présents pour faciliter son absorption. La majorité des ménaquinones synthétisées dans le colon restent alors liées aux membranes bactériennes et sont donc peu disponibles pour l'absorption (14). Seules des petites quantités de vitamine K2 produites par les bactéries intestinales sont assimilables à ce niveau-là. En revanche, une part moindre de la fermentation se produit dans l'iléon terminal, où l'absorption est plus élevée car les concentrations en sels biliaires y sont plus importantes.

Par conséquent, la quantité synthétisée par le microbiote à partir des aliments ingérés s'avèrerait insuffisante pour couvrir les AJR de la vitamine K2 (15).

En cas de dysbiose (déséquilibre de la biodiversité de la flore intestinale) ou de maladies intestinales, le microbiote perturbé peut entraîner des carences en vitamine K2.



Chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin (MICI) où le microbiote intestinal diffère en proportion et en composition de celui des patients sains, la diminution d'absorption est fréquente et peut engendrer une carence en vitamine K2. Des rapports récents suggèrent une corrélation entre l'altération du microbiote chez les patients atteints de la maladie de Crohn, la carence en vitamine K2 et l'ostéoporose (16). La prise d'antibiotiques au long court, altérant la flore intestinale, peut être également une cause de carence.

#### 2.3.d. Vitamine K3

Comme précédemment décrit, la vitamine K3 ou ménadione, est retrouvée uniquement dans les suppléments utilisés pour l'alimentation animale. Elle s'apparente à une pro-vitamine, et n'est active qu'après transformation en MK-4 (12).

#### 2.4. Besoins estimés et carences en vitamine K

Aujourd'hui, les recommandations sont incohérentes. Les besoins sont principalement basés sur les apports en vitamine K1, en tenant compte du maintien d'une coagulation normale. Cette notion de besoin en vitamine K est très controversée et diffère au niveau international. Par exemple, aux Etats-Unis, le Food and Nutrition Board (FNB) ne donne pas de recommandations spécifiques sur l'apport quotidien en vitamine K, mais uniquement sur l'apport approprié (apport suffisant), soit 90 µg/jour pour les femmes et 120 µg/jour pour les hommes (17). En revanche, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Organisation

des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), la recommandation est de 65 µg/jour chez l'homme et de 55 µg /jour chez la femme, ce qui représente environ 1 µg/jour/kg (18).

La vitamine K1 est la principale vitamine K apportée par l'alimentation dans la plupart des pays occidentaux (12) tandis que la vitamine K2 est prédominante dans certains pays d'Asie où le soja fermenté, le natto, est très consommé. Notre régime occidental permet d'atteindre facilement l'apport quotidien recommandé en vitamine K1. En revanche, on estime que ce régime n'apporte que 25% de vitamine K2 par rapport aux AJR. Ainsi, comme des études l'ont suggéré, un apport alimentaire en vitamine K2 relativement élevé serait nécessaire pour atteindre les tissus extra hépatiques, notamment le tissu osseux (19). Par conséquent, l'apport en vitamine K2 grâce à des compléments alimentaires paraît souhaitable afin d'atteindre l'apport quotidien requis.

En plus d'un apport alimentaire insuffisant, la carence en vitamine K2 peut être la simple conséquence de pathologies hépatiques, biliopancréatiques, de l'alcoolisme ou encore de maladies associées à une malabsorption (maladie inflammatoire de l'intestin, syndrome de l'intestin court, etc.) (20). En outre, certains médicaments sont à l'origine d'un déficit en vitamine K2. C'est par exemple le cas des antibiotiques qui perturbent la flore intestinale, nécessaire à la synthèse de vitamine K2 ou encore naturellement les anticoagulants oraux antagonistes de la vitamine K (AVK). Des études supposent que les traitements par AVK présenteraient de « nouveaux » inconvénients car ils entraînent une diminution de la carboxylation de ces protéines dépendantes de la vitamine K, associée à des taux élevés

d'ostéocalcine et de MGP inactives, respectivement en lien avec la survenue de fracture osseuse et de calcification vasculaires (22).

## 2.5. Biodisponibilité et métabolisme de la vitamine K alimentaire

### 2.5.a Absorption et distribution

Martin J. Shearer a décrit le mécanisme d'absorption de la vitamine K à partir de la phylloquinone et de la ménaquinone MK-7 (Figure 6). L'absorption intestinale de la vitamine K, en général, est très similaire à celle de la plupart des lipides et dépend des sels biliaires et des enzymes pancréatiques. Dans la lumière intestinale, elle est incorporée dans des micelles qui constituent des agrégats de molécules de forme sphéroïdale à tête hydrophile et chaîne hydrophobe permettant de transporter un lipide dans un milieu hydrophile. La vitamine K1 est absorbée suivant un mécanisme de transport actif : passage des membranes contre le gradient de concentrations en utilisant de l'énergie métabolique. Tandis qu'il s'agit d'un transport passif pour la vitamine K2 : passage des membranes suivant un gradient de concentration allant de la concentration la plus élevée vers la plus faible (Figure 5).

Une fois ces micelles absorbées par les entérocytes de l'intestin grêle, elles sont incorporées dans des chylomicrons (CM), des lipoprotéines ayant pour fonction de transporter les lipides alimentaires dans le sang grâce aux apolipoprotéines (apoA et apoB-48) présentes à leur surface. Les CM sont ensuite sécrétés vers les capillaires lymphatiques, puis les plus

grands vaisseaux lymphatiques pour enfin se déverser dans le sang. A ce niveau, les CM vont acquérir de nouvelles apolipoprotéines (apoC et apoE). Ces CM vont pouvoir pénétrer dans les capillaires des tissus périphériques où ils perdent une partie de leurs lipides sous l'action d'une lipoprotéine lipase (LPL) et deviennent donc des chylomicrons plus petits appelés CR (résidus de chylomicron) et perdent l'apoA et C. Ceux-ci vont pouvoir distribuer les vitamines K à leurs tissus (Figure5).

Les Cr, riches en apoB et apoE à leur surface, interagissent avec les récepteurs des lipoprotéines (LDLR et LRP) (récepteur de surface cellulaire) présents notamment au niveau du foie et de l'os. Les vitamines sont alors absorbées par les ostéoblastes et hépatocytes par mécanisme d'endocytose (23).

La vitamine K1 est, pour la plus grande partie, retenue dans le foie pour favoriser la carboxylation des facteurs de coagulation. En revanche, la vitamine K2, en particulier ses dérivés à longue chaîne, est davantage redistribuée dans la circulation et est acheminée vers les tissus extra-hépatiques tels que les os. Pour ce faire, dans le foie elle est portée en grande partie par d'autres lipoprotéines, appelées lipoprotéines de très basse densité (VLDL), présentant à sa surface une nouvelle apolipoprotéine : apoB-100, qui permettent d'assurer son transport vers les tissus extra-hépatiques (16).

Le processus d'absorption de la vitamine K2 est présenté dans la Figure 5 ci-après :

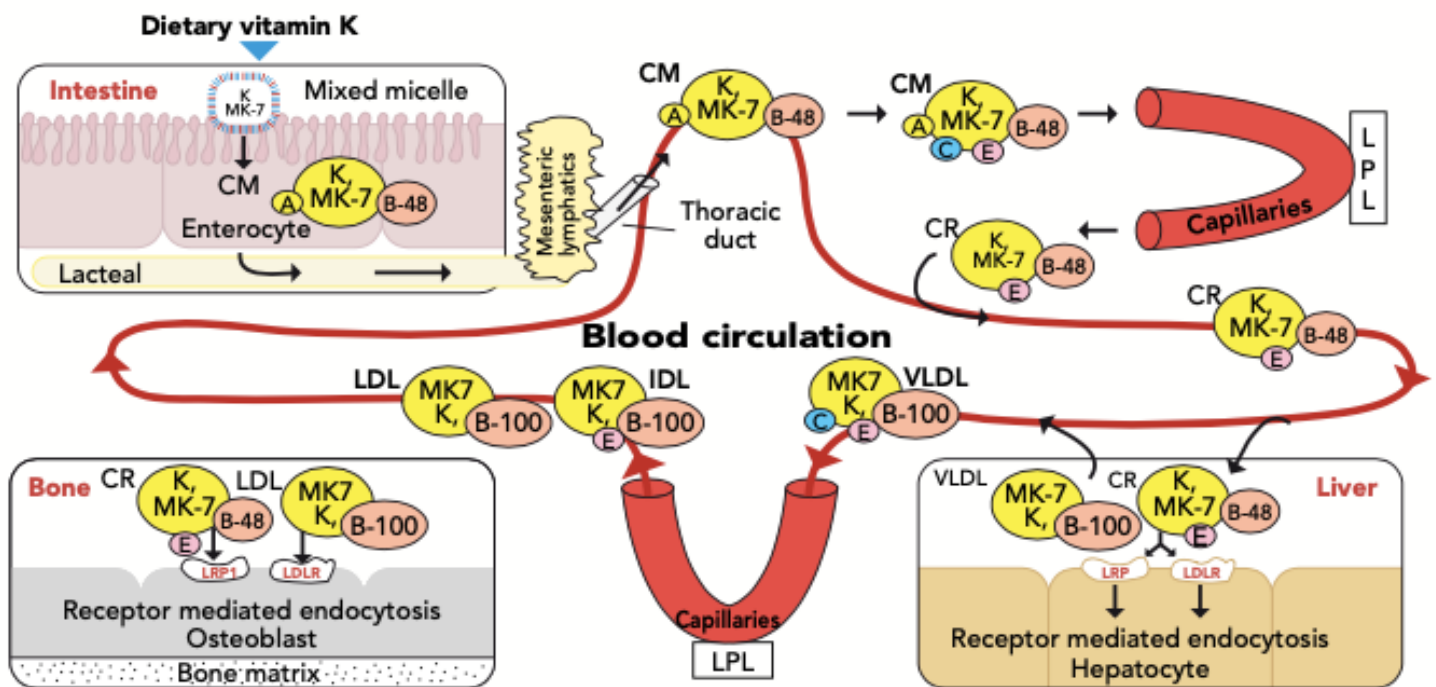


Figure 5. Absorption intestinale et distribution aux tissus de la vitamine K alimentaire, modèle basé sur la vitamine K2 MK-7 selon Shearer et al (16). Dans la lumière intestinale, la vitamine K2 est absorbée par les entérocytes dans des micelles, incorporée dans des chylomicrons, présentant les apoA et apoB-48 à la surface pour son transport vers la circulation sanguine. Là les CM acquièrent apoC et apoE. Ces CM pénètrent les capillaires des tissus périphériques, perdent une partie de leurs lipides sous l'action d'une lipoprotéine lipase, puis perdent l'apoA et C et deviennent résidus de chylomicrons. Ceux qui présentent des apoB et apoE à leur surface, peuvent atteindre le foie et l'os car ils interagissent avec les récepteurs de lipoprotéines (LDLR et LRP) La vitamine K est absorbée par les ostéoblastes et hépatocytes par endocytose. MK7 : Ménaquinone-7 ; CM : Chylomicron ; CR : résidus de chylomicrons ; Apo : Apolipoprotéines ; LPL : Lipoprotéine lipase ; LDLR : récepteur LDL ; LRP : protéine liée au récepteur LDL ; VLDL : Very Low Density Lipoprotein.

### 2.5.b. Biodisponibilité

La biodisponibilité est définie comme « un critère évaluant le taux et la vitesse d'absorption du principe actif d'un médicament ou d'un nutriment en fonction de son mode d'administration ou d'ingestion » (24). Elle varie en fonction de l'aliment mais aussi du régime alimentaire de la personne. Paradoxalement, elle est indépendante de la richesse en nutriment de l'aliment donné : un nutriment contenu en grande quantité dans un aliment

peut avoir une biodisponibilité inférieure à celle qu'il aurait dans un aliment qui en contient beaucoup moins.

La biodisponibilité de la vitamine K est difficile à déterminer car elle dépend de la quantité de légumes ingérés mais surtout de ce avec quoi ils sont ingérés, et de la présence de lipides alimentaires. Par exemple le taux de vitamine K apporté par le chou peut varier de 3 à 18 % selon la quantité de matière grasse consommée avec cet aliment (25).

L'équipe de Schurgers et al. s'est intéressée à la différence de biodisponibilité entre la phylloquinone et la ménaquinone-7 sur des volontaires sains (ratio hommes/femmes = 1) entre 25 et 35 ans après avoir reçu 1mg de vitamine K1 et 1mg de MK-7 une fois par jour au petit-déjeuner ou au dîner (26). Pour les deux formes de vitamine K, les valeurs maximales ont été observées environ 4 heures après le repas, suivies d'un déclin rapide, ce qui représente probablement une redistribution et une absorption tissulaire. A 8 heures après le repas, la vitamine K1 était revenue à des niveaux proches de zéro, alors que MK-7 était toujours présente en quantités considérables. Le déclin de MK-7 était lent entre 8 et 96 heures. Bien que les courbes ne permettent pas une évaluation précise du temps de demi-vie, le déclin des taux de vitamine K1 était de 86 % en 4 heures, ce qui est cohérent avec le court temps de demi-vie rapporté (1 à 2 h). Une estimation du temps de demi-vie pour MK-7 a été obtenue à partir de la pente de la deuxième phase du déclin (50 % de perte en 68 h), ce qui est cohérent avec son très long temps de demi-vie rapporté (environ 3 jours) (Figure 6).

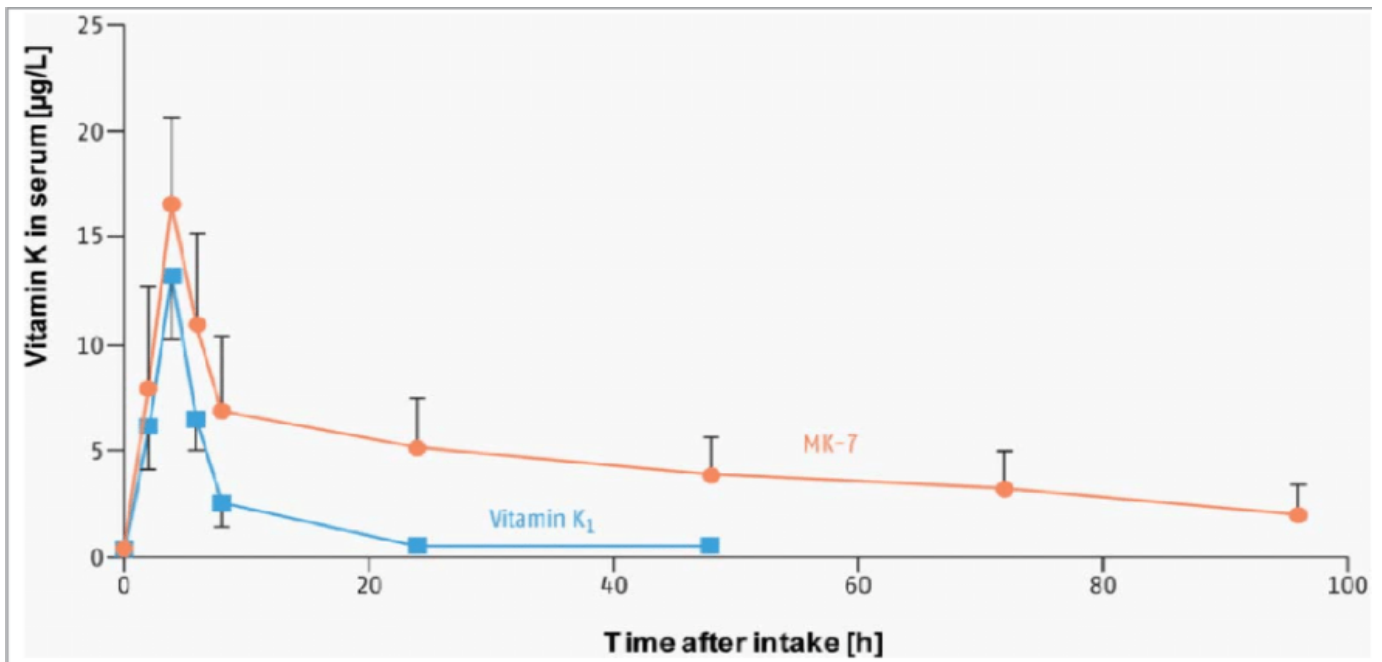


Figure 6. Comparaison de la biodisponibilité orale des vitamines K1 et MK-7 = Taux sériques de vitamine K après administration d'une dose unique de 1 mg de vitamine K1 et de 1 mg de MK-7 (Schurgers et al 2007) (26)

D'autres études montrent que la vitamine MK-7 est la ménaquinone qui possède la meilleure biodisponibilité comparée à toutes les autres isoformes. Ceci se justifie par sa structure moléculaire qui la rend plus lipophile. Une étude comparative sur la biodisponibilité du MK-4 et du MK-7 par Sato T, Schurgers LJ et Uenishi K a montré que lors de l'administration d'une même dose unique de MK-4 (420 µg) ou de MK-7 (420 µg) à des jeunes femmes volontaires, en bonne santé et ne prenant aucun traitement, 10 minutes avant un petit déjeuner standardisé (contenant entre 13 et 17g de matière grasse) (27), la MK-7 était très bien absorbée, atteignant un niveau sérique maximal 6 h après la prise et encore détectable 48 h après administration. A l'inverse la MK-4 sérique n'a jamais été détecté quel que soit le

moment après la prise. Cette expérience démontre que MK-7 possède une meilleure biodisponibilité que MK-4 (Figure 7).

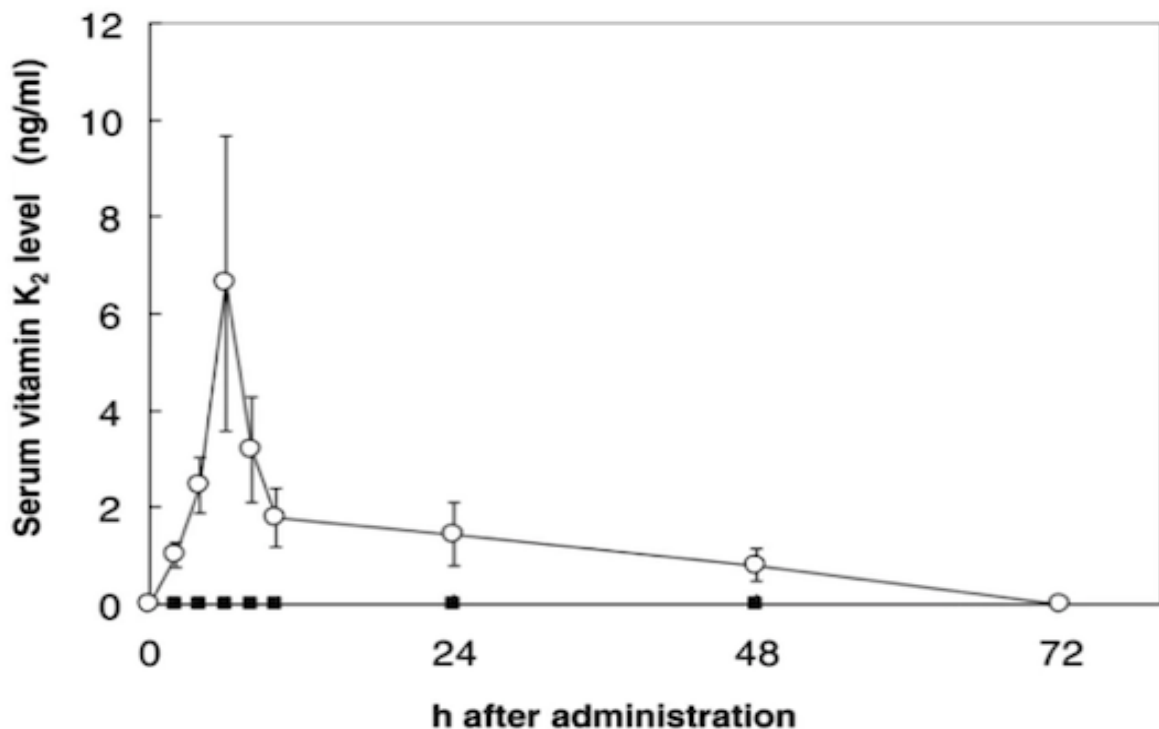


Figure 7. Évolution des taux sériques de vitamine K<sub>2</sub> après administration d'une dose orale unique (420 µg) de MK-4 et MK-7. Chaque point représente la moyenne ± SEM de 5 sujets à 0, 2, 4, 6, 10, 24, 48 et 72 h. ■ = MK-4; ○ = MK-7 (27)

### 2.5.c. Catabolisme et élimination de la vitamine K

La vitamine K est éliminée dans la bile et les selles (à environ 40-50%) ainsi que dans les urines sous forme métabolisée (20%). L'excrétion de la phylloquinone et des MK se fait par une voie de dégradation commune. La chaîne latérale est d'abord raccourcie en 2 métabolites d'acide carboxylique qui ont des chaînes latérales entre 5 et 7 carbones, puis ces métabolites sont conjugués, avec de l'acide glucuronique, et excrétés par voie biliaire et urinaire. Il a été estimé que 60 à 70% d'une dose unique de vitamine K est rapidement excrétée sous forme de produits cataboliques dans la bile et l'urine (28). La vitamine K<sub>1</sub> a un taux d'élimination relativement rapide de la circulation. Quand la phylloquinone radiomarquée est administrée



à un volontaire sain, les métabolites radiomarqués apparaissent rapidement, dans l'espace de 3 jours environ, dans l'urine et la bile (29).

## 2.6. Fonctions principales de la vitamine K

Tous les rôles attribués à la vitamine K ont en commun un mécanisme de base : Elle se comporte comme un cofacteur, un coenzyme de la gamma-glutamylcarboxylase lors d'une réaction de carboxylation (réaction décrite plus tard dans l'exposé ; partie 2, paragraphe 3.2) cruciale pour l'activation de de nombreuses protéines contenant des résidus de glutamine. Ces protéines sont appelées protéines dépendantes de la vitamine K (PVKD). A ce jour on en connaît 16, 7 d'entre elles sont retrouvées dans le foie, et les 9 autres sont dites extra-hépatiques.

Les PVKD hépatiques sont les plus connues, se sont notamment les protéines pro-coagulantes appelées facteurs II, VII, IX et X. Quant aux PVKD extra-hépatiques elles sont moins connues. Parmi elles, les plus étudiées aujourd'hui sont l'ostéocalcine et la Matrix Gla Protein (MGP) (19).

### 2.6.a. Vitamine K1

Le rôle principal de la vitamine K1 est de favoriser la coagulation sanguine. Elle agit comme un cofacteur essentiel à l'activation des PVKD au niveau du foie. En absence de vitamine K1 la synthèse et l'activation des protéines de la coagulation du sang est impossible (13). Une partie minime de la vitamine K1, qui peut être distribuée un peu plus largement, ait

également en extra-hépatique. Une carence sévère en vitamine peut faire courir un risque d'hémorragie. C'est à partir de ce postulat que les traitements anticoagulants dits « anti vitamine K (AVK) » ont été élaborés, s'opposant à l'action de la vitamine K sur les facteurs de coagulation II, VII, IX et X.

#### 2.6.b. Vitamine K2

Tout comme la vitamine K1, la vitamine K2 participe à l'activation des PVKD au niveau du foie donc au mécanisme de coagulation, mais grâce à sa large distribution et sa longue demi-vie, elle est utile à la régulation d'autres processus biologiques extra-hépatiques dont le métabolisme osseux et l'homéostasie vasculaire (13). En effet, elle participe au maintien de la consolidation de l'os en activant l'ostéocalcine, PVKD essentielle du tissu osseux et responsable de la fixation du calcium à la substance fondamentale. De ce fait, elle potentialise les effets de la vitamine D et du calcium sur la minéralisation osseuse. De plus, grâce à l'activation de la matrix Gla protein (MGP), la vitamine K2 est capable d'inhiber la calcification vasculaire en favorisant une répartition correcte du calcium dans l'organisme. Ces rôles particuliers de la vitamine K2 sont revus en détails dans la deuxième et troisième partie du manuscrit.

## 2.7. Cycle de la vitamine K

Par rapport aux autres vitamines liposolubles, la vitamine K est très peu stockée et les apports restent limités. Les réserves sont donc vite épuisées. Pour pallier à ce problème, il existe un mécanisme de recyclage appelé « cycle de la vitamine K » ou « recyclage de la vitamine K » qui lui permet d'être maintenue en concentration suffisante pour assurer ses fonctions biologiques et permet de diminuer le besoin d'apport alimentaire. On estime qu'une molécule de vitamine K sera recyclée environ 500 fois, avant d'être éliminée. Ce recyclage fonctionne de la manière suivante (Figure 8) :

La vitamine K apportée par l'alimentation est naturellement sous forme oxydée. Afin d'exercer son rôle de co-enzyme de la gamma-glutamylcarboxylase dans la  $\gamma$ -carboxylation des protéines vitamines K dépendantes (PVKD), elle doit se trouver sous forme réduite. Cette réduction est possible grâce à la vitamine K époxyde réductase. Lors de la réaction de carboxylation, la vitamine K réduite est de nouveau oxydée et forme alors un époxyde de vitamine K. Pour être ensuite réutilisable, la forme époxyde va de nouveau être réduite et sera disponible pour une nouvelle réaction de carboxylation (30).

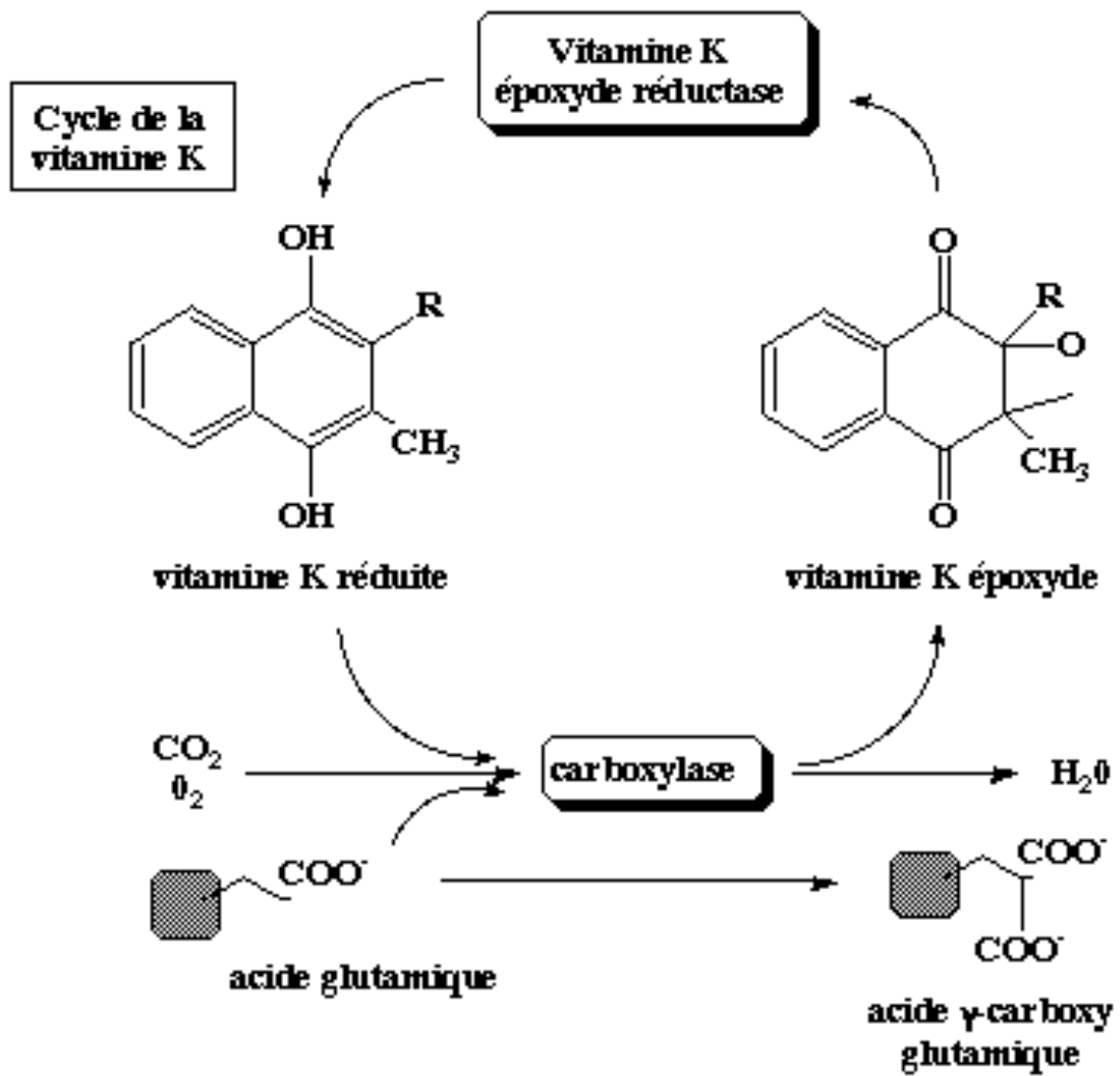


Figure 8. Recyclage de la vitamine K : la vitamine K est réduite par la vitamine K époxyde réductase pour adopter son rôle de cofacteur dans la réaction de carboxylation des PVKD comportant des résidus acide glutamique. Via cette réaction, elle forme un époxyde de vitamine K qui sera de nouveau réduit. (30)

# **PARTIE 2 : RÔLE DE LA VITAMINE K2 DANS LE METABOLISME OSSEUX ET SON INTÊRET DANS LA PRÉVENTION DE L'OSTÉOPOROSE.**

## **1. Le tissu osseux**

### 1.1 Définition

Le tissu osseux, est celui qui constitue l'os. C'est une forme spécialisée de tissu conjonctif qui présente une très haute résistance à la pression et aux forces de tractions. Comme tout tissu conjonctif, il est constitué de cellules dispersées dans une matrice extracellulaire abondante. La matrice extracellulaire osseuse a la capacité de se solidifier et de se calcifier contrairement aux autres tissus conjonctifs, ce qui en fait sa spécificité. C'est un tissu vascularisé et innervé. L'os n'est pas un tissu statique. Pour s'adapter aux changements de charges mécaniques, maintenir l'intégrité structurale, le volume osseux et l'homéostasie phosphocalcique, il est en perpétuel mouvement : on parle de remodelage osseux. C'est un processus actif et régulé, alternant phases de formation et de résorption osseuse (31).

## 1.2. Rôle du tissu osseux

Une des premières fonctions de l'os qui nous vient à l'esprit est celle de soutien et de maintien de notre corps. C'est l'un des tissus les plus solides et résistants de l'organisme. Il constitue la charpente de l'organisme et permet la locomotion grâce à l'insertion des muscles et des tendons sur celui-ci. En outre, il assure la protection des différents organes : protection du cœur et des poumons au sein de la cage thoracique, de la moelle épinière par la colonne vertébrale ou encore de l'encéphale par la boîte crânienne (32).

L'os joue également un rôle métabolique important. Il permet le stockage et la libération des sels minéraux, en particulier du calcium et du phosphore. Il contrôle ainsi, conjointement avec d'autres organes, le métabolisme phosphocalcique, c'est-à-dire l'ensemble des phénomènes d'absorption, de fixation, de mobilisation et d'excrétion du phosphore et du calcium dans tout l'organisme. Il est le principal réservoir d'ions minéraux de l'organisme, à savoir 99 % du calcium, 88 % du phosphore, 80 % des carbonates et 50 % du magnésium.

Enfin, l'os possède une fonction hématopoïétique. Il renferme la moelle osseuse qui contient toutes les cellules souches hématopoïétiques à l'origine des trois lignées de cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes) (32).

### 1.3. Structure du tissu osseux

Le tissu osseux est constitué de cellules et de composants extracellulaires qui forment la matrice extra cellulaire (MEC). Cette matrice est formée d'une partie organique (25%) et d'une partie minérale (70%). Les 5% restants étant principalement de l'eau. Elle est d'ailleurs une des matrices les moins hydratées du corps humain. Dans cette matrice baignent différents types de cellules impliquées dans la minéralisation et le remaniement de ce tissu. Tous ces éléments sont étroitement liés, dépendants les uns des autres pour maintenir son intégrité (31).

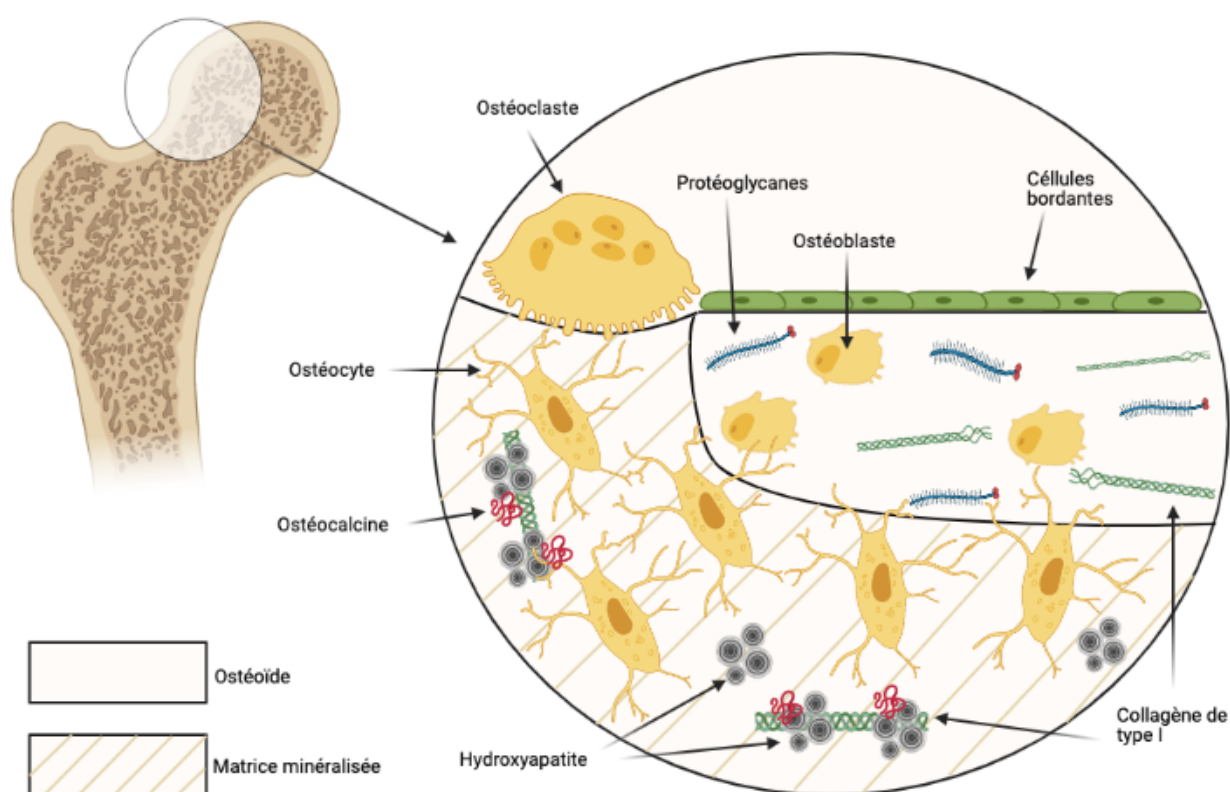


Figure 9. Structure cellulaire du tissu osseux (illustration adaptée via biorender.com)

La matrice organique de l'os (partie non achurée), « ostéoïde », est composée de collagène, protéines non collagéniques, protéoglycanes et d'eau. La matrice minérale (partie achurée) représente l'ostéoïde minéralisé: des cristaux d'hydroxyapatite se déposent entre les fibres de collagène, ce qui confère à l'os sa solidité.

### 1.3.a. La matrice organique

La matrice organique forme ce que l'on appelle l'ostéoïde ou la substance pré osseuse, avant qu'elle ne soit minéralisée (Figure 9). Celle-ci est composée de :

- Collagène (90%), essentiellement du collagène de type I, appelé aussi collagène fibrillaire.
- Substance fondamentale, composée de protéines non collagéniques (l'ostéonectine, l'ostéocalcine, l'ostéopontine), de protéoglycanes (glycosaminoglycanes comme la chondroïtine sulfate ou la kératane sulfate) et d'eau (32).

Cette matrice organique, grâce à sa structure fibrillaire, confère à l'os une certaine élasticité et permet d'absorber au moins partiellement les chocs : on parle alors de résilience.

### 1.3.b. La matrice minérale ou inorganique

Le tissu osseux est un réservoir majeur de sels minéraux. Parmi ces minéraux le calcium et le phosphore y sont majoritaires (environ 99 % du calcium et 90 % du phosphore total de l'organisme). On retrouve également du sodium, du potassium et du magnésium. Ces sels minéraux assurent la solidité et la rigidité de ce tissu, en particulier grâce au calcium et à l'hydroxyde de phosphate qui précipitent pour former des cristaux d'hydroxyapatite (HAP). Ces cristaux se fixent entre eux ainsi que sur des sites bien définis de protéines de la matrice organique afin d'assurer la minéralisation de la matrice organique (32).



### 1.3.c. Les cellules du tissu osseux

Les principales cellules du tissu osseux sont les ostéoblastes, les ostéocytes, les cellules bordantes et les ostéoclastes (Figure 9).

Les ostéoblastes sont des cellules « ostéoformatrices ». Ils sécrètent l'ensemble des composants organiques (collagène et protéines non collagéniques) afin de former la matrice extracellulaire qui se calcifiera par la suite. Au cours de la synthèse matricielle, certains ostéoblastes deviennent quiescents (cellules bordantes). L'autre fraction d'ostéoblastes est emprisonnée dans cette matrice qu'ils ont synthétisée : ils deviennent alors ostéocytes.

L'ostéocyte est une cellule étoilée possédant des prolongements cytoplasmiques (filopodes) qui s'étendent dans un réseau de petits canaux creusés dans la MEC (Figure 10). Ces prolongements permettent de relier les ostéocytes entre eux ainsi qu'aux cellules en surface (ostéoblastes et cellules bordantes qui sont susceptibles de redevenir des ostéoblastes actifs) et permettent transmettre des signaux chimiques ou mécaniques. De ce fait, les ostéocytes sont de bons candidats au rôle de « mécanosenseur ».

Enfin, le dernier type de cellules sont les ostéoclastes, ou cellules « ostéorésorbantes » car elles sont capables de résorber l'os qui avait été formé ou « l'os ancien » (32). Pour dégrader l'os, les ostéoclastes sécrètent des acides (lactiques ou citriques) pour dissoudre les minéraux, et des hydrolases pour digérer la matrice organique. L'action conjuguée des ostéoblastes et ostéoclastes assurent le renouvellement du tissu osseux de façon régulière, et ce, tout au long de la vie. On estime que l'os est entièrement renouvelé tous les dix ans. On parle de remodelage osseux.

## 1.4. Le remodelage osseux

Le remodelage osseux a pour but de maintenir l'intégrité de l'os, c'est un mécanisme qui offre au squelette la capacité de s'adapter à son environnement mécanique, de prévenir ou réparer les micro-dommages osseux à l'origine d'une perte de solidité osseuse réduisant ainsi le risque de fractures. Il est important aussi pour la régulation de l'équilibre minéral du corps (on parle d'homéostasie phosphocalcique). Ce processus permet de dégrader l'os « ancien » ayant subi des dommages, et de le remplacer par de l'os nouvellement formé (33).

Le remodelage osseux a lieu de manière asynchrone et son déroulé se fait selon un cycle qui peut se diviser en plusieurs phases (Figure 10) : Il commence par une activation des cellules bordantes quiescentes qui attirent par chimiotactisme les ostéoclastes vers la zone concernée (**Phase d'activation**). Ces ostéoclastes viennent adhérer à la surface osseuse et mettent en jeu leur capacité de dégradation (**Phase de résorption**). Cette étape est suivie de la formation d'une nouvelle matrice organique (ostéoïde) par les ostéoblastes pour combler les lacunes créées par les ostéoclastes (**Phase d'ostéoformation**). Pour finir, les minéraux vont venir se fixer sur ce jeune tissu (**Phase de minéralisation**) (33).

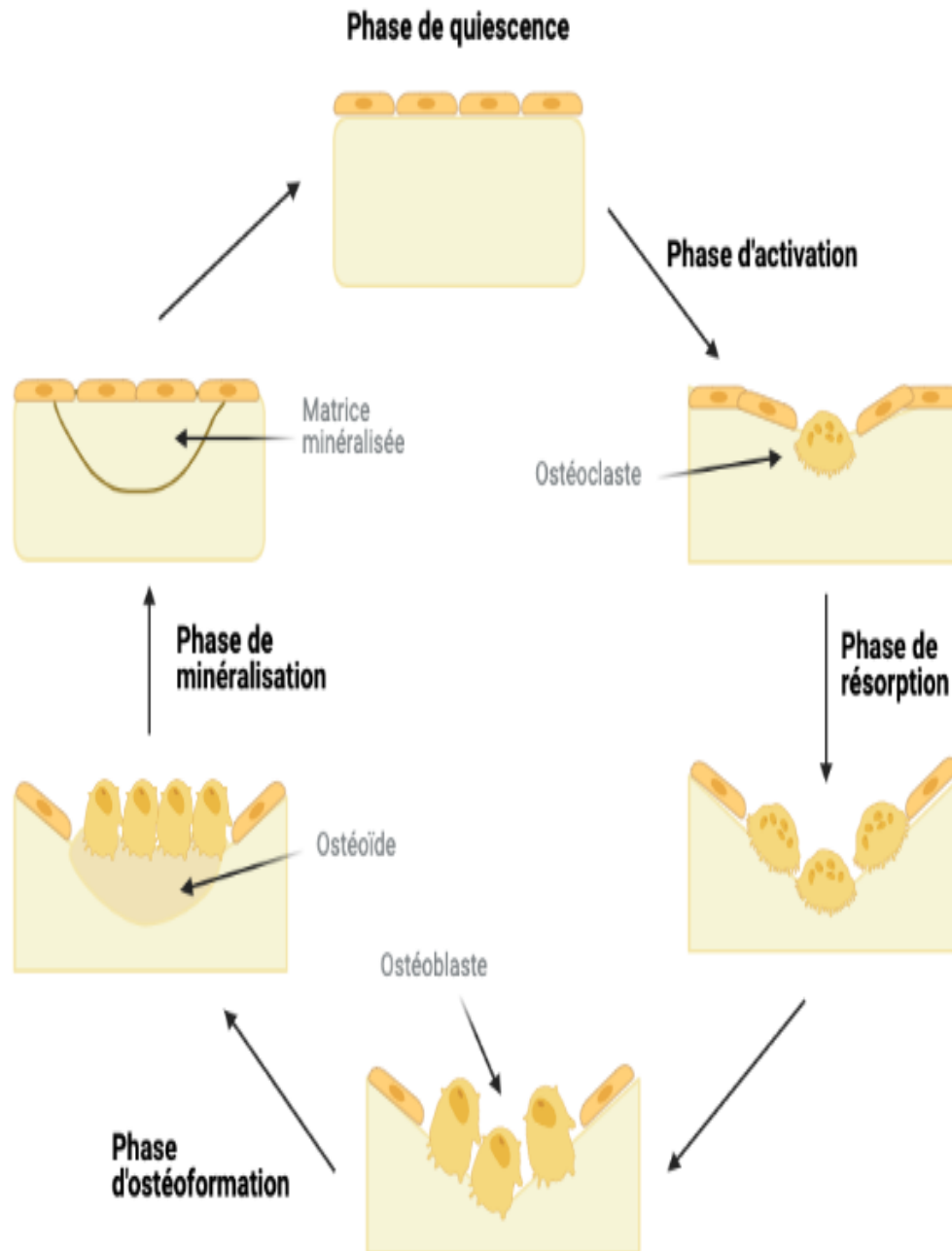


Figure 10. Modèle du cycle de remodelage osseux (illustration adaptée via biorender.com)

Les cellules bordantes quiescentes attirent par chimiotactisme les ostéoclastes vers la zone à dégrader (**Phase d'activation**). Ces ostéoclastes adhèrent à la surface de l'os et mettent en jeu leur capacité de dégradation (**Phase de résorption**). Les ostéoblastes comblent les lacunes créées par les ostéoclastes, et forment l'ostéoïde (**Phase d'ostéof ormation**). Enfin, les minéraux vont se fixer sur ce jeune tissu (**Phase de minéralisation**)

## 1.5. Évolution de la masse osseuse au cours du temps

La masse osseuse représente la part du poids corporel constituée par l'ensemble du squelette, elle évolue tout au long de la vie d'un individu. Schématiquement on peut la diviser en trois parties. Cette valeur est estimée à partir de la balance entre synthèse et résorption du tissu osseux. Chez l'adulte, cette valeur permet d'apprécier le risque de fractures liées au vieillissement de l'os.

L'acquisition de cette masse osseuse débute *in utero* et suit une croissance rapide pendant tout l'enfance, jusqu'à l'atteinte d'un pic (le pic de masse osseuse) environ vers l'âge de 20 ans chez les femmes et 25 ans chez les hommes. Cette première période est cruciale et essentielle pour former ce que l'on appelle le capital osseux, et ce, d'un point de vue autant qualitatif que quantitatif car ce pic de masse osseuse sera déterminant pour la résistance du tissu osseux.

Ensuite, jusqu'à 45-50 ans la masse osseuse reste plutôt stable, chez une personne en bonne santé ou sans prise de traitements susceptibles de provoquer une perte osseuse (34). A ce moment-là, il existe un réel équilibre entre résorption et formation osseuse, le cycle du remodelage osseux se produit normalement pour stabiliser la masse osseuse. Enfin, à partir de 50 ans, s'installe progressivement une perte osseuse physiologique. Celle-ci apparaît chez les deux sexes, cependant elle est particulièrement accentuée chez la femme. Cela converge avec la survenue de la ménopause et le déficit en œstrogène, ce qui est responsable de la perte osseuse rapide (Figure 11). On évalue cette perte en moyenne à 3 à 5% par an puis à distance de la ménopause cette perte osseuse ralentie et devient plus ou moins comparable à celle de l'homme (1-2% annuels). Chez l'homme cette perte osseuse physiologique est

linéaire est régulière jusqu'à la fin de la vie, estimée à 0,5-1% par an (en situation non pathologique) (23).

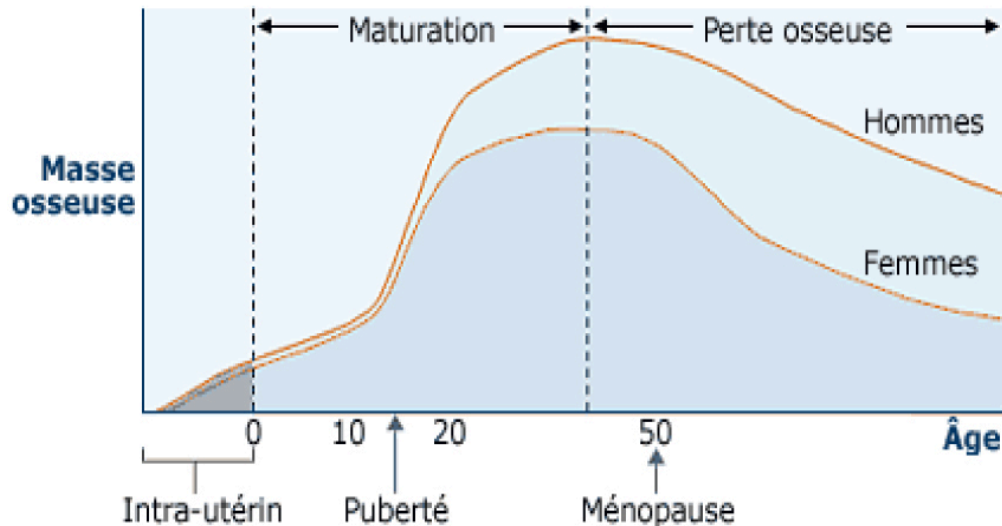


Figure 11. Diagramme montrant l'évolution de la masse osseuse en fonction de l'âge et du sexe (Graphique adapté de Fordham J. Osteoporosis 2004)

## 1.6 Les facteurs nutritionnels impliqués dans le métabolisme osseux

Bien qu'il existe indéniablement une variation physiologique interindividuelle du métabolisme osseux faisant intervenir de nombreux facteurs non modifiables tels que des facteurs génétiques ou endocriniens, il est admis aujourd'hui que des facteurs externes modifiables (comportementaux et nutritionnels) jouent un rôle non négligeable pour l'optimisation du bon développement de ce tissu. Il est donc évident que des recommandations comportementales et nutritionnelles sont primordiales pour prévenir la perte de masse osseuse, compte tenu de son implication dans l'acquisition d'un capital osseux dès le plus jeune âge et son maintien ultérieur. De nombreuses études ont pu mettre en avant

une corrélation évidente entre hygiène de vie (habitudes alimentaires, activité physique et comportement) , et incidence de fragilisation osseuse pouvant aller jusqu'à la fracture (35).

Au même titre que d'autres tissus, l'os exprime des besoins nutritionnels particuliers : un certain apport en macro et micro nutriments est essentiels pour l'élaboration du capital osseux et son maintien. Dans l'os, ces apports sont notamment importants car ils agissent directement ou indirectement sur la formation osseuse, c'est à dire qu'ils conditionnent le remodelage osseux et la minéralisation de ce tissu. C'est par exemple, parmi les plus connus, le calcium, la vitamine D, le phosphore. Si la contribution du calcium associé à la vitamine D n'est aujourd'hui plus à démontrer, restent d'autres nutriments, moins connus, qui ne doivent pas être négligés car ils semblent jouer un rôle important dans cette prévention. C'est par exemple le cas de la vitamine K, notamment la vitamine K2, qui est maintenant reconnue pour sa faculté à améliorer la solidité et le renouvellement du tissu osseux (36).

#### 1.6.a. Le calcium

Le calcium est le minéral le plus abondant de notre organisme, il représente environ 1 à 1,2 kg du poids du corps à l'âge adulte. C'est un minéral essentiel de l'os puisque nous avons vu que 99 % du calcium de l'organisme était localisé dans ce tissu (37). Il participe activement à la minéralisation de l'os, par la formation de cristaux d'hydroxyapatite en association avec le phosphore, donc à l'acquisition de ses propriétés de soutien, protection et résistance. Durant toute la période de croissance chez l'humain, l'apport en calcium est indispensable de manière à assurer la formation du capital osseux. Chez les jeunes adultes il participe à la mise

en place et au maintien du capital tandis que chez les séniors il permet de pallier à la perte osseuse physiologique. Une calcémie normale est comprise entre 2,2 et 2,6 mmol/L.

L'apport en calcium par l'alimentation reste majoritaire. Il est donc indispensable à tout âge, d'assurer un apport en calcium permanent et suffisant, proches des valeurs de référence nutritionnelles. Elles varient selon l'âge et sont particulièrement importantes en période de croissance osseuse (allant crescendo de l'enfance, l'adolescence à l'adulte jeune). Chez l'adulte en bonne santé le capital calcique se stabilise, puis décroît avec l'âge et la survenue de la ménopause chez la femme, ce pourquoi les apports redeviennent plus importants. Chez la femme ménopausée et la personne âgée peuvent parfois être nécessaires des suppléments médicamenteux en calcium.

#### 1.6.b. La vitamine D

L'importance de cette vitamine pour le tissu osseux est connue de longue date. Elle contribue largement au maintien de l'homéostasie phosphocalcique et donc à la minéralisation de l'os.

Elle agit essentiellement sur trois plans (38) :

- Elle permet une absorption intestinale accrue du calcium
- Elle favorise la réabsorption du calcium et du phosphore par les reins
- Elle active la résorption osseuse en favorisant la différenciation des cellules souches mésenchymateuses du tissu osseux en ostéoclastes

En l'absence de vitamine D, seulement 10 à 15% du calcium est absorbé au niveau intestinal, ce qui peut passer à 30 ou 40% en présence de vitamine D active (39).

Il existe deux sortes de vitamine D : La vitamine D2 ou ergocalciférol et la vitamine D3 ou cholécalciférol, les deux formes étant transformées dans notre organisme en un même métabolite actif : le calcitriol (1,25 dihydroxyvitamine D) (40).

La vitamine D peut être apportée par l'alimentation ou en supplémentation, sous les deux formes. La vitamine D2 étant d'origine végétale et la vitamine D3 d'origine animale (poissons gras notamment). Cependant 70 % de nos apports en vitamine D résultent d'une synthèse endogène au niveau de la peau, impliquant un précurseur du cholestérol (le 7-déhydrocholestérol) et les rayons UVB, pour produire de la vitamine D3.

## **2. L'ostéoporose**

### 2.1. Généralités et physiopathologie

L'ostéoporose est la forme la plus fréquente des maladies métaboliques du squelette. Elle est définie comme « une maladie généralisée du squelette, caractérisée par une densité osseuse basse et des altérations de la microarchitecture osseuse, responsables d'une fragilité osseuse exagérée et donc d'un risque élevé de fracture », selon l'OMS (41). Cette pathologie est principalement due à une rupture de l'équilibre physiologique entre la résorption et la formation osseuse, processus qui se déroulent en continu chez l'individu sain. Cela entraîne une fragilité osseuse et diminue fortement la capacité du tissu osseux à



s'adapter à la pression des charges mécaniques. Par conséquent les personnes sont exposées à un risque de fractures considérable. Tous les os du squelette peuvent être le siège d'une fracture ostéoporotique à l'exception du crâne. Les plus fréquentes sont les fractures vertébrales, fémorales proximales (hanche), radiales distales et humérales proximales (bras). Souvent, un faible traumatisme, qui équivaut au plus à une chute de sa propre hauteur, en marchant, peut suffire à engendrer ce type de fracture (42).

## 2.2. Facteurs de risques

Bien que la diminution physiologique de la masse osseuse, due à l'âge, et la mise en place de la ménopause chez la femme soient des facteurs propices à l'installation progressive de l'ostéoporose dite primitive, d'autres formes existent, dites formes secondaires, liées à des facteurs de risques différents, tels que (43) :

- Les antécédents familiaux
- L'inactivité physique
- La carence en vitamines
- Le tabagisme
- L'alcoolisme
- Un faible poids et faible IMC
- Des pathologies diverses (l'hypercortisolisme, l'hyperthyroïdie)
- Une prise de traitements inducteurs d'ostéoporose (exposition à des doses élevées de cortisone par exemple)

## 2.3. Recommandations actuelles pour la prévention de l'ostéoporose

Le principe de prévention de l'ostéoporose, dès le plus jeune âge, s'appuie en premier sur la limitation des facteurs de risques : arrêter de fumer, limiter sa consommation d'alcool, sur la pratique d'une activité sportive régulière pour améliorer l'équilibre et la posture ou encore sur le suivi d'une alimentation équilibrée avec un apport vitaminocalcique correct (44). Par exemple une hygiène de vie optimale et/ou une supplémentation nutritionnelle peut limiter significativement la perte de masse osseuse physiologique de 2 % à 1% par an (45). Chez l'adulte ou la personne âgée, un apport calcique par l'alimentation est en général suffisant. Une supplémentation en calcium peut être nécessaire en cas de réelle carence, mais elle est inutile chez les sujets non carencés. En général la carence d'apport calcique est peu fréquente, en revanche celle en vitamine D est très souvent observée et doit être prévenue par une supplémentation en vitamine D. La vitamine D retrouvée dans ces suppléments est le cholécalciférol (vitamine D3) car elle entraîne des taux sériques plus élevés que la vitamine D2 qui possède une demi-vie plasmatique inférieure et présente une affinité inférieure pour son récepteur (46).

## 2.4. Remise en question des recommandations et nouvelles recommandations pour cette prévention ?

Bien que ce schéma de supplémentation soit acquis, le calcium seul n'est pas bien assimilé et est susceptible d'entraîner des dépôts dans les artères et d'autres tissus pouvant engendrer des calcifications. Une partie du problème, celle de l'assimilation, est gérée par la

supplémentation concomitante en vitamine D qui facilite l'absorption du calcium. Cependant, une fois le calcium dans la circulation comment essayer d'éviter que celui-ci ne se dépose dans les artères et puisse correctement se fixer sur aux protéines du tissu osseux qui favorise la bonne minéralisation ?

Une méta-analyse sur la corrélation entre la supplémentation en calcium (seule ou avec la vitamine D) et la densité minérale osseuse chez les personnes de plus de 50 ans, menée en 2015, a démontré un léger effet bénéfique (1 à 2%) uniquement la première année. (47). Cette étude interroge donc sur la réelle utilité de cette supplémentation seule. De plus, une revue récente ajoute qu' à cette faible efficacité est associé le risque de problèmes gastro-intestinaux, de calculs rénaux et de risque cardiovasculaire à cause de la calcification ectopique des tissus mous (48).

Comme énoncé dans la partie 2.6, après avoir exercé ses fonctions au niveau du foie et grâce à sa plus grande distribution la vitamine K2 peut étendre son rôle à d'autres tissus. Notamment favoriser la fixation du calcium au tissu osseux ou protéger les artères de la calcification. Ainsi la supplémentation en vitamine K2 pourrait faire partie de nouvelles recommandations, appuyant ainsi les bénéfices de la supplémentation en calcium et vitamine D pour l'os, tout en empêchant les effets vasculaires associés à cette supplémentation (calcium seul ou avec la vitamine D).

### **3. Lien entre vitamine K2 et maintien de la structure osseuse**

#### 3.1. Les protéines de la matrice vitamine K dépendantes (PVKD)

L'ensemble des protéines de la matrice organique sont des éléments essentiels et fondamentaux du tissu osseux compte tenu de leurs multiples implications dans la biologie de l'os. Elles sont très nombreuses, ont chacune des fonctions bien définies et coopèrent pour contribuer à la solidité de l'os, son élasticité et à sa capacité à résister aux contraintes. Afin d'assurer leurs rôles respectifs, toutes ces protéines nécessitent l'intervention de facteurs extérieurs. C'est le cas des protéines vitamines K dépendantes (PVKD) extra-hépatiques, dont l'ostéocalcine (OC), la protéine Matrix Gla (MGP), la protéine S et la périostine (49).

Les PVKD sont caractérisées par la présence dans leur structure d'un domaine riche en acide glutamique. Ce domaine est la cible d'une modification post-traductionnelle, la  $\gamma$ -carboxylation, catalysée par une enzyme, la  $\gamma$ -carboxylase, en présence de son cofacteur : la vitamine K. Cette réaction induit la transformation des résidus d'acide glutamique en résidus d'acide  $\gamma$ -carboxyglutamique (ou résidus Gla) et permet l'activation de ces protéines.

Dans le cas de l'activation de l'ostéocalcine et la MGP, la vitamine K2 est majoritaire puisqu'elle est mieux distribuée dans le milieu extra-hépatique (10).

### 3.2. L'ostéocalcine

L'ostéocalcine (OC), ou BGP (pour Bone-Gamma-carboxyglutamic acid protein ou Bone-GLA-Protein), est la protéine non collagénique la plus abondante de la matrice extracellulaire (MEC). Elle représente 10% à 20% des protéines non collagénique du tissu osseux (50). Elle est composée de 49 acides aminés disposés en une seule chaîne et représente une masse de 5800 Da. Au niveau de sa structure on retrouve trois résidus d'acide glutamique (Gla) en position 17,21 et 24 (Figure 12, en rose) et une liaison disulfure entre deux résidus cystéine en position 23 et 29 (Figure 12) (51).

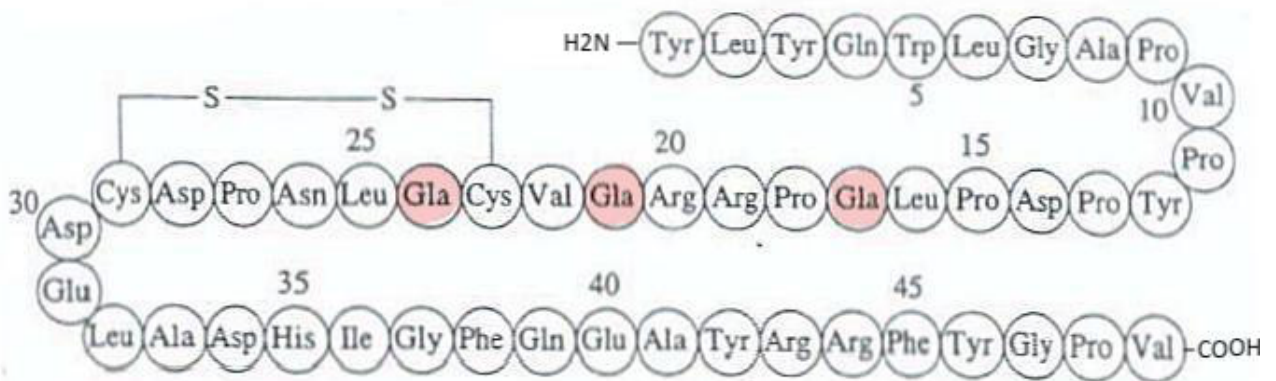


Figure 12. Structure moléculaire de l'ostéocalcine marquée par trois résidus d'acide  $\gamma$ -glutamique en position 17,21 et 24 (en rose) et une liaison disulfure entre deux résidus cystéine en position 23 et 29 (métabolisme du tissu osseux. docplayer.fr (52))

L'ostéocalcine a pour rôle principal de fixer le calcium à la substance fondamentale de l'os, régulant la minéralisation osseuse et le métabolisme du calcium. Comme tous les composants de la MEC, elle est produite par les ostéoblastes. D'abord sous forme de pré-ostéocalcine, protéine constituée de 98 acides aminés dont 49 forment le pro-peptide. Une

étape de protéolyse libère le pro-peptide pour former la pro-ostéocalcine qui doit ensuite subir une carboxylation pour devenir active. Une fois activée elle présente une forte affinité pour le calcium facilitant sa fixation à la substance fondamentale, donc favorisant la minéralisation de l'os (53).

La carboxylation de l'ostéocalcine se produit au niveau de ses trois résidus d'acide  $\gamma$ -glutamique (Glu) qui se voient convertis en acide  $\gamma$ -carboxyglutamique (Gla). Cette réaction est possible grâce à l'intervention de l'enzyme  $\gamma$ -glutamyl-carboxylase, et la vitamine K réduite comme coenzyme. Elle permet l'ajout d'un groupement carboxylique ( $\text{COO}^-$ ) à la molécule. Cet ajout permet *in fine* de fixer le calcium ionisé car il lui confère la capacité de se lier fortement avec des cations divalents :

- Les 2 charges positives de l'ion calcium contribuent à la formation de réseaux avec les groupes carboxyliques de l'acide glutamique modifiés comportant deux charges négatives (Figure 13).

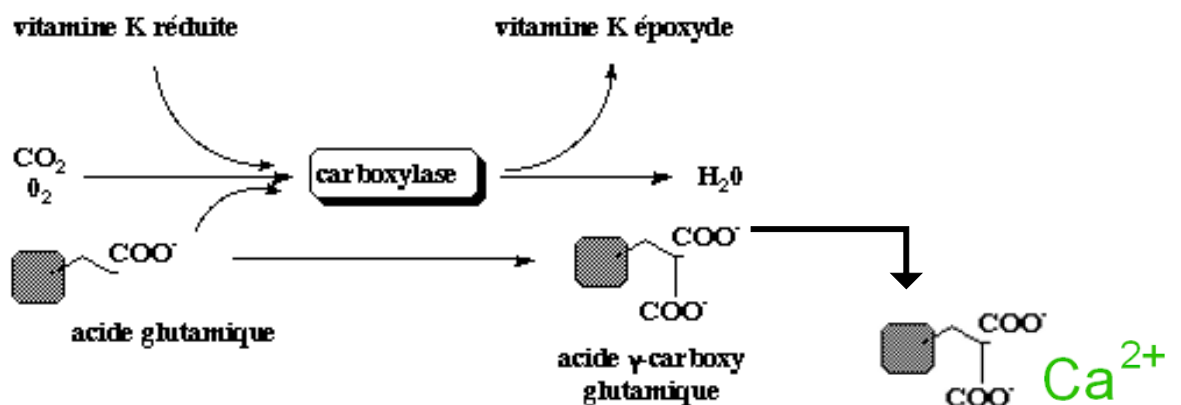


Figure 13. Réaction de carboxylation de l'acide glutamique aboutissant à la fixation des ions calciques

L'ostéocalcine triplement carboxylée (cOC) peut se lier au calcium qui sera ensuite incorporée à l'hydroxyapatite de la matrice (Figure 14) (38) (54).

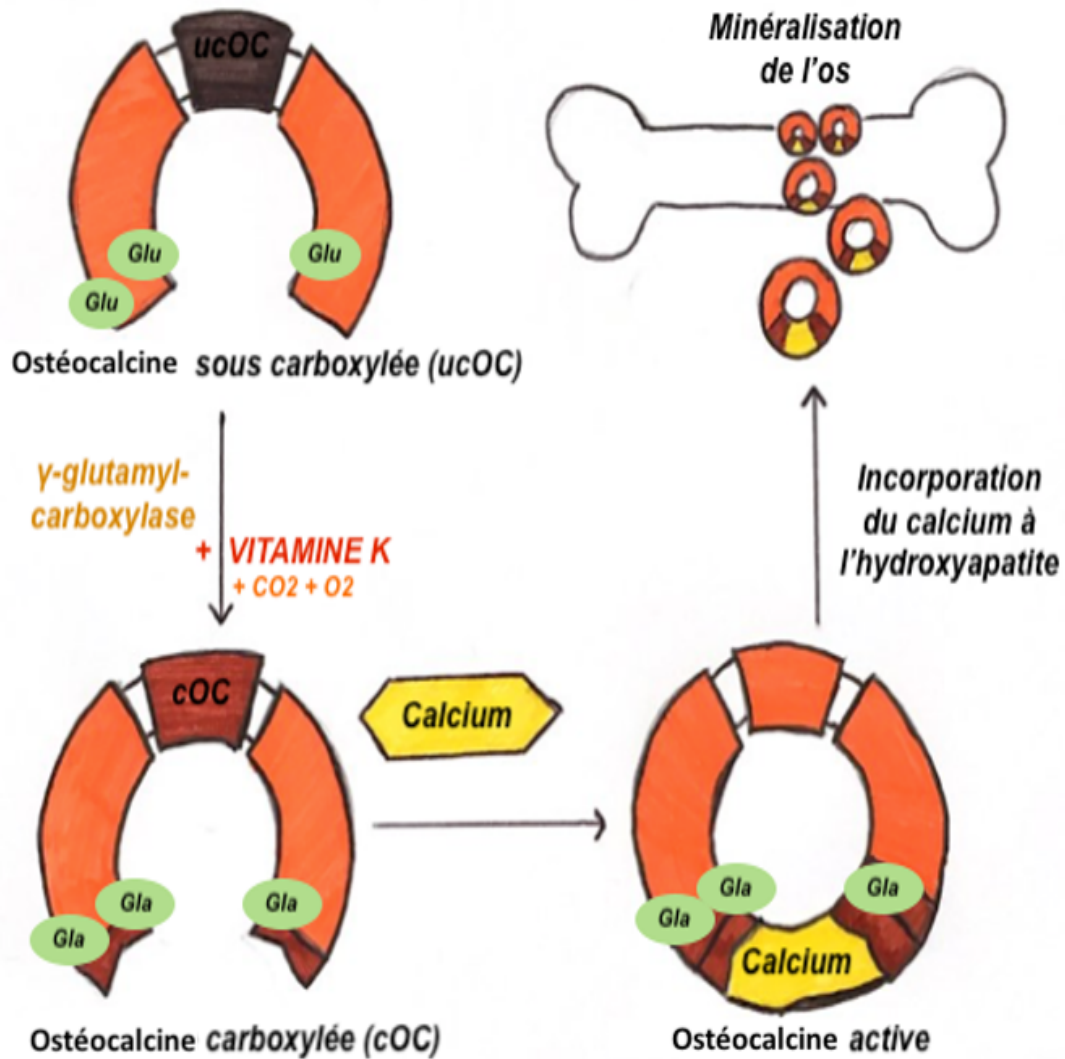


Figure 14. Mécanisme de carboxylation de l'ostéocalcine : les résidus d'acide glutamique de l'ostéocalcine carboxylés sont capables de lier le calcium pour l'intégrer à l'hydroxyapatite de la matrice osseuse. Glu : acide glutamique ; Gla : acide glutamique carboxylé ; ucOC : Ostéocalcine sous-carboxylée ; cOC : Ostéocalcine carboxylée

### 3.3. L'ostéocalcine sérique : Biomarqueur de remodelage osseux

Après synthèse par les ostéoblastes et activée, l'ostéocalcine est majoritairement incorporée dans la matrice osseuse sous sa forme carboxylée (90%). Cependant, elle peut subir des décarboxylations, c'est-à-dire une perte de résidus glutamiques carboxylés, et forme l'OC sous-carboxylée (ucOC). Sous cette forme, son affinité pour l'os est grandement diminuée, ce qui entraîne sa libération dans la circulation sanguine (10%), où elle peut être dosée par des méthodes immunologiques. L'ostéocalcine sérique est très vite métabolisée par le foie, sa demi-vie est très brève (5min environ) et son élimination rénale rapide. Dans la circulation elle existe sous différentes formes : la molécule intacte (des acides aminés 1 à 49) ou sous forme d'un produit de dégradation (des acides aminés 1 à 43) appelé fragment « N-MID » pour « N-terminal médian ». Les taux d'OC sérique peuvent donc être dosés, par électrochimiluminescence mettant en jeu la méthode sandwich qui utilise des anticorps monoclonaux ou polyclonaux dirigés contre un épitope soit du fragment N-terminal de la molécule intacte (1-49), soit du fragment N-MID (1-43) (50).

La concentration sérique d'ostéocalcine sous carboxylée reflète fidèlement l'activité de la matrice osseuse, donc est témoin du niveau de remodelage osseux et de la capacité de formation osseuse. Des concentrations élevées en ostéocalcine circulante constituent donc un argument en faveur d'un haut niveau de remodelage osseux donc d'une perte osseuse et d'une augmentation du risque de fracture (50).



### 3.4. La supplémentation en vitamine K2 retarde la perte osseuse

Il y a 15 ans, Hart et al. ont montré que des taux sériques faibles de vitamine K étaient reliés à des fractures chez des femmes ostéoporotiques (55). Plus tard, des résultats ont confirmés cette étude en observant plus particulièrement une diminution des ménaquinones chez les femmes présentant une fracture de la hanche (56).

Binkley NC et coll. ont montré qu'il existait une corrélation entre une supplémentation en vitamine K et des taux réduits d'ostéocalcine sérique. Ceci paraît logique puisque nous avons vu que la vitamine K jouait un rôle de cofacteur important dans la réaction de carboxylation qui permet d'activer cette protéine dans la MEC du tissu osseux. De plus leur étude suggère que ces taux sont davantage diminués avec une supplémentation en ménaquinone (K2) qu'en phylloquinone (K1). La carence en vitamine K2 n'est pas appréciée par des mesures de l'INR (International Normalized Ratio), c'est-à-dire la capacité de coagulation, mais par les taux de PVKD sous-carboxylés (57).

Depuis la fin 1990, des études ont montré qu'il existait un lien entre supplémentation en vitamine K, que ce soit la vitamine K1 ou la vitamine K2, et la diminution de perte osseuse. D'ailleurs beaucoup des premières études étaient japonaises du fait de la consommation fréquente de soja fermenté, le natto très riche en MK-7 (200 à 400 µg par portion de 30 à 45 g) (58). Des études régionales ont montré que la consommation de natto réduisait l'incidence des fractures de la hanche chez les femmes au Japon (59). Ce pays a été le premier à prescrire de la vitamine K2 pour le traitement de l'ostéoporose : Le Glakay. Il a été approuvé en 2005

par le ministère japonais de la Santé et du Bien-être qui est l'équivalent de la FDA au Japon (60).

La plupart des études ont porté sur les personnes à risques, comme les personnes âgées ou les femmes ménopausées. Encore aujourd'hui de nombreuses études sont lancées, cependant les analyses se faisant souvent sur un certain nombre d'années les résultats et conclusions ne sont pas encore d'actualité. De nombreuses études épidémiologiques indiquent que des apports faibles en vitamine K2 sont associées à une plus faible densité osseuse et à l'inverse que des apports élevés sont associés à un moindre risque de fractures chez les femmes ménopausées.

En ce qui concerne les premières études, davantage sur la vitamine K1 en occident, plusieurs grandes études de cohorte comme la « *Maastricht Osteostudy* » (61) et la « *Nurse Health study* » (62) montrent que la vitamine K1 diminue le risque de fracture, mais concluent cependant que l'effet reste relativement limité sur la densité osseuse.

Pour la vitamine K2, une étude japonaise menée en 2010 pendant 2 ans sur 241 personnes souffrant d'ostéoporose dont 120 supplémentés en vitamine K2 MK-4 concluent que l'incidence des fractures de la colonne vertébrale a diminuée de 52% chez les personnes supplémentées (63). Les recherches cliniques effectivement menées au Japon ont été faites avec des doses élevées de MK4. Plus tard des chercheurs hollandais ont démontré l'efficacité plus importante de la MK7 dans la carboxylation des Gla-protéines compte tenu de sa plus longue demi-vie. Cependant ce n'est que récemment qu'elle a été réellement étudiée. Un exemple de ces études récente sur la vitamine MK-7 est développé ci-après :

L'étude menée par M. H. J. Knapen et E. Theuwissen pendant 3 ans concernait des femmes ménopausées en bonne santé, séparées en deux groupes : placebo (n= 124) et avec supplémentation en MK-7 (n= 124) (64). La densité minérale osseuse du rachis lombaire, de la hanche et du col fémoral a été mesurée ; les indices de solidité osseuse du col fémoral ont été calculés. L'ostéocalcine non carboxylée circulante (ucOC) et l'OC carboxylée (cOC) ont été mesurées ; le rapport ucOC / cOC a servi de marqueur du statut en vitamine K2. Les mesures ont eu lieu au départ et après 1, 2 et 3 ans de traitement (Figure 15).

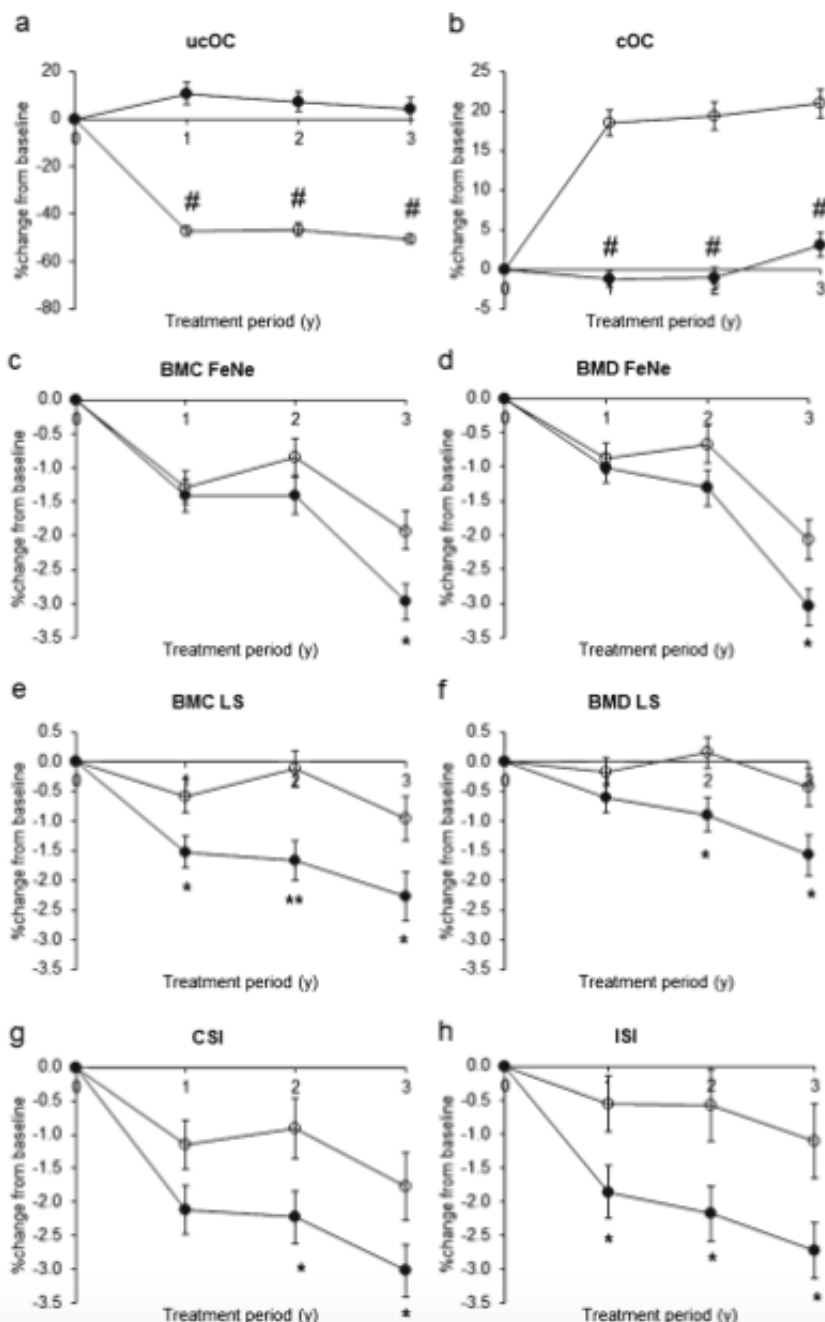


Figure 15. Effet de la supplémentation en MK-7 sur l'ostéocalcine, la masse osseuse et densité osseuse du col fémoral, de la colonne lombaire, et indices de résistance osseuse. Variation moyenne en%, de l'ostéocalcine, de la BMC (bone mineral content= masse osseuse) et de la BMD (Bone mineral density= Densité minérale osseuse) du col fémoral et de la colonne lombaire et des indices de résistance osseuse par rapport à la valeur de départ pendant 3 ans de supplémentation avec MK-7 (ronds blancs) et placebo (ronds noirs). CSI : Indice de résistance à la compression, ISI : de résistance aux chocs, cOC : ostéocalcine carboxylée, ucOC : ostéocalcine sous carboxylée ; FeNe : col fémoral, LS : colonne lombaire.

Grâce à cette supplémentation en MK-7 les taux d'ostéocalcine carboxylé ont nettement augmenté tandis que les taux d'ostéocalcine sous-carboxylé ont diminué. De plus elle on note une augmentation de tous les paramètres de solidité du tissu osseux à savoir la densité minérale osseuse et la masse osseuse du col fémoral et de la colonne lombaire ainsi que l'indice de résistance à la compression, et celui de résistance aux chocs.

Cette étude montre que les suppléments de MK-7 améliorent les paramètres osseux et ont la capacité de prévenir la perte osseuse chez les femmes ménopausées. Il se pose cependant la question de savoir si ces résultats peuvent être calqués à d'autres population telles que les enfants et les hommes.

# **PARTIE 3 : LE RÔLE DE LA VITAMINE K2 DANS LA PREVENTION DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES : DIMINUTION DU RISQUE DE CALCIFICATION VASCULAIRE.**

## **1. Physiopathologie de la calcification vasculaire**

### 1.1. Anatomie des vaisseaux sanguins

Les vaisseaux sanguins constituent un circuit fermé à travers lequel circule le sang. On retrouve différents types de vaisseaux : les artères, les veines ou les petits vaisseaux capillaires. Ces vaisseaux sont constitués d'une paroi composée de trois couches distinctes (Figure 16) (65):

- L'intima, couche la plus interne, en contact direct avec la lumière du vaisseau, composée de collagène et d'une monocouche de cellules endothéliales tapissant la surface interne des vaisseaux.
- La média, couche au centre, la plus épaisse, constituée principalement de nombreuses cellules musculaires lisses mais aussi de collagène, élastine et protéoglycanes. Les cellules musculaires lisses apportent aux vaisseaux une certaine compliance et permettent de modifier leur état de tension donc le niveau de pression du sang.

- L'adventice constituant la couche externe et composée de tissus conjonctifs inextensibles. Son rôle important est de contrôler l'augmentation des vaisseaux sous l'effet de la pulsation. De plus elle a un rôle nutritif pour la couche moyenne.

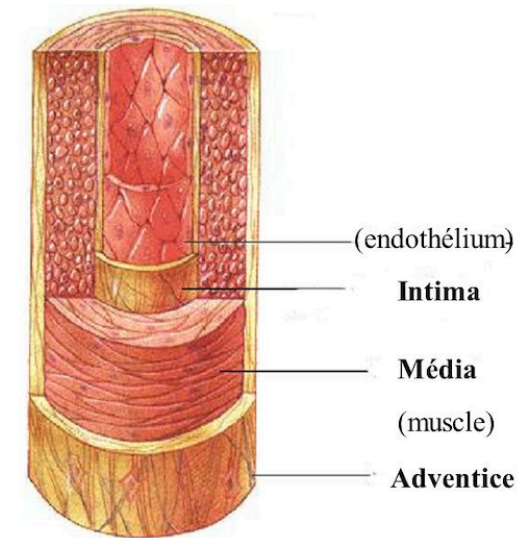


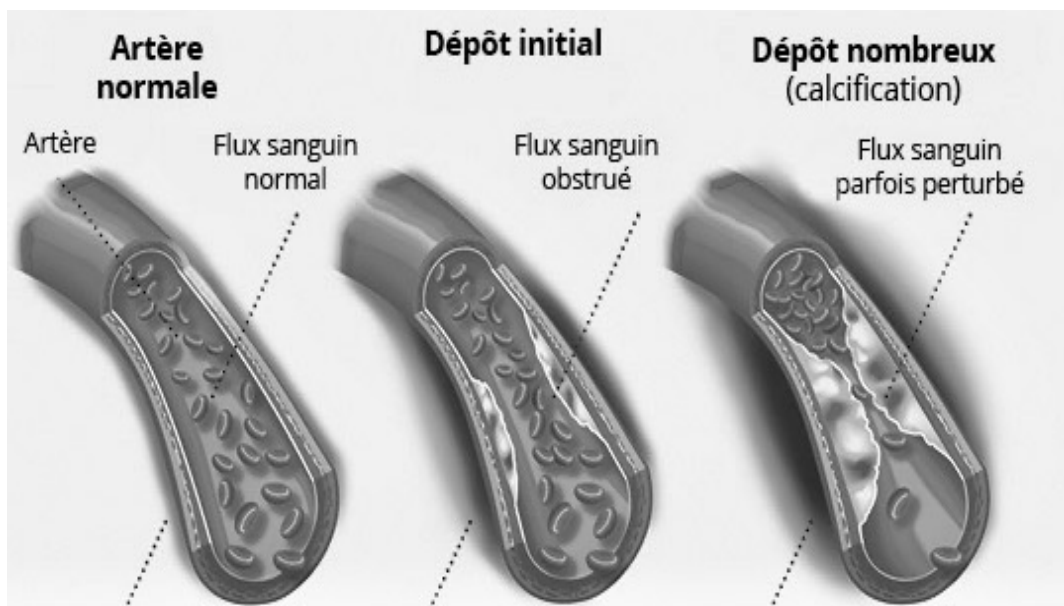
Figure 16. Structure histologique des différentes parois d'un vaisseau sanguin.

## 1.2. La calcification vasculaire

### 1.2.a. Définition

La calcification vasculaire est un processus pathologique, fermement établi comme un facteur de risque d'évènements cardiovasculaire et de mortalité. Il s'agit d'un dépôt de minéraux extraosseux dans les vaisseaux sanguins, majoritairement de calcium, sous forme d'hydroxyapatite principalement. La grande majorité du calcium (99%) se retrouve normalement dans les os, la calcification de ce tissu est donc normale. Cependant lorsque ce phénomène se produit au niveau d'autres tissus, il est considéré comme pathologique et

induit la formation de plaques au niveau des tissus les rendant anormalement rigides. Ce phénomène peut s'expliquer par la présence de facteurs particuliers qui entraînent des déséquilibres. Ces déséquilibres se répercutent au niveau cellulaire, où les facteurs promouvant la calcification et ceux l'inhibant sont modifiés. Au fur et à mesure du temps, les dépôts calciques s'accumulent et se développent provoquant une obstruction du vaisseau sanguin susceptible de provoquer un flux sanguin turbulent et une hypercoagulabilité. Pour les vaisseaux les conséquences importantes sont le rétrécissement de leur diamètre interne, la perte de souplesse et d'élasticité. Conjointement, ces phénomènes peuvent amener à la formation de thromboses, le principal risque étant la survenue d'évènements ischémiques. Ce processus est illustré dans la figure 17.



*Figure 17: Représentation du processus de calcification vasculaire ; progression du dépôt de calcium sur la paroi interne et rétrécissement de la lumière des vaisseaux*

Les niveaux d'atteinte du vaisseau peuvent être différents, certains présentent une atteinte seulement au niveau de l'intima, qu'on retrouve au niveau des gros vaisseaux principalement, associée à l'athérosclérose. Alors que d'autres ont également une atteinte de la média (plutôt au niveau des petits vaisseaux périphériques) et cette calcification se retrouve principalement chez les personnes atteintes d'Insuffisance rénale chronique, d'ostéoporose, d'hypertension ou de diabète (66).

### 1.2.b. Les facteurs de risque de la calcification vasculaire

Les calcifications vasculaires sont fréquentes dans la population générale et surviennent souvent après 60 ans. Elles sont associées à un risque cardiovasculaire très important. De nombreuses affections sont étroitement liées à la calcification vasculaire, notamment une hypercalcémie c'est-à-dire un taux trop élevé de calcium circulant dans le sang, ou la nécrose des tissus provoquant une libération de calcium dans les tissus environnants. L'âge, l'hyperlipidémie, l'hypertension, le diabète, l'ostéoporose, un désordre métabolique, le tabagisme ou encore des maladies génétiques comme le syndrome de Keutel [ maladie orpheline liée à des mutations du gène codant pour la MGP, caractérisé par une calcification diffuse des cartilages, des sténoses des branches périphériques de l'artère pulmonaire et une dysmorphie faciale (67) ] sont autant de facteurs favorisant ces calcifications (68).

Le lien entre carences et calcifications est assez difficile à étudier chez l'homme du fait d'une évolution lente et d'effets pouvant être masqués par d'autres facteurs environnementaux.



### 1.2.c. Mécanisme de calcification

Pendant longtemps la calcification vasculaire apparaissait comme un phénomène passif de simple dépôt de calcium. Or aujourd'hui elle est aussi considérée comme un phénomène hautement régulé. Lors d'un processus de calcification, les cellules musculaires lisses des vaisseaux modifient leur phénotype pour acquérir des caractéristiques proches de celle d'une cellule osseuse de type ostéoblaste (69). Il fait intervenir des activateurs et inhibiteurs de calcifications, entre autres des protéines dépendantes de la vitamine K comme la **protéine-gla-matricielle ou MPG**. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer le rôle d'inhibiteur de la MPG :

- Inhibition de l'activité de la protéine BMP (« bone morphogenetic protein », facteur de croissance à action spécifique sur l'ostéogénèse) en empêchant l'interaction de la BMP avec son récepteur.
- L'inhibition de la précipitation de l'hydroxyapatite par chélation du calcium au niveau des résidus acide  $\gamma$ -carboxyglutamique (Gla).
- Augmentation de la clairance du calcium et du phosphore par formation de complexes circulants.

### 1.3. Parallèle calcification vasculaire/ostéoporose : le paradoxe de la calcification

Il a été établi une relation entre ostéoporose et calcification vasculaire. Plus particulièrement, une faible densité minérale osseuse est associée à des calcifications

vasculaires avec un risque de fracture d'autant plus élevé que les calcifications sont nombreuses. Ce lien causal a surtout été étudié chez les femmes ménopausées (69). L'hypothèse de l'association entre les maladies cardiovasculaires, la calcification vasculaire et l'ostéoporose est appelée « paradoxe de la calcification ». Des études chez l'animal et chez l'homme suggèrent la possibilité d'une association entre ostéoporose et athérosclérose, selon des mécanismes complexes (70). L'hypothèse la plus simple pour expliquer ce phénomène est que lors de la résorption osseuse, les cristaux d'hydroxyapatite sont libérés dans la circulation, et contribuent au développement de la calcification au niveau vasculaire.

## **2. La protéine MGP, une PVDK au rôle primordial dans l'inhibition de la calcification vasculaire**

### 2.1. La matrix gla protéine (MGP)

La protéine MGP est une protéine extracellulaire faisant partie des PVKD. Elle est constituée de 84 acides aminés et représente un poids de 11 kDa. Cette protéine contient 5 résidus d'acide glutamique (Glu) en position 2,37,41,48 et 52 et 3 résidus sérines en position 3, 6 et 9 (Figure 18) (71).

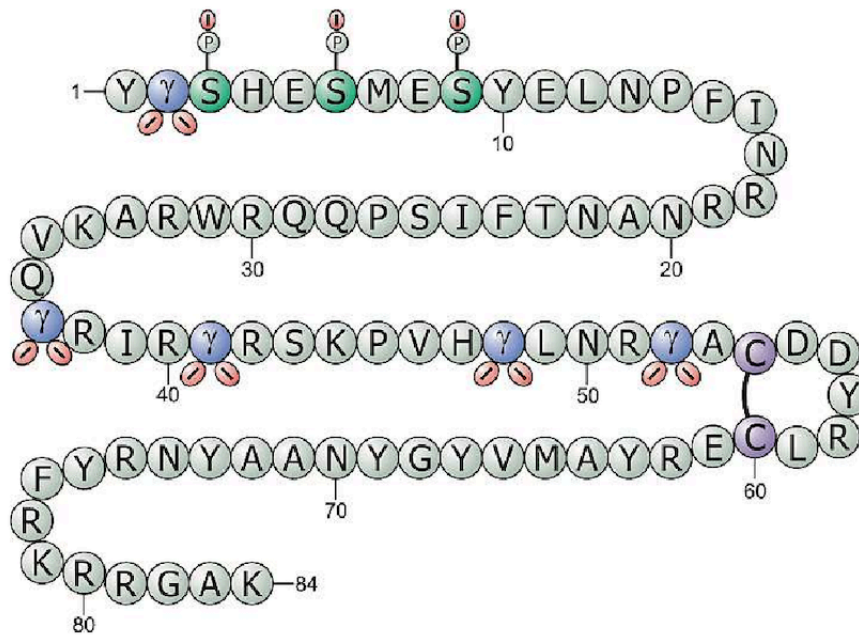


Figure 18. Structure moléculaire de la MGP marquée par cinq résidus d'acide  $\gamma$ -glutamique en position 2,37,41,48 et 52 (en violet) et 3 résidus sérines en position 3, 6 et 9. (71)

Elle est produite par les cellules musculaires lisses vasculaires et agit au niveau du lit vasculaire. Elle joue un rôle majeur dans le processus d'inhibition de la calcification vasculaire en chélatant les ions calcium des matrices extra-cellulaires. Des protéines contenant des résidus d'acide glutamique non carboxylés ont été détectées dans certaines plaques de calcification au niveau des vaisseaux humains et porcins tandis qu'aucune n'a été trouvée dans les tissus sains (72).

Il a également été prouvé, dans une étude de Luo et al., que des souris transgéniques défectées pour le gène *Mgp* développaient une calcification des tissus mous, en particulier dans les artères, entraînant rapidement le décès vers leur huitième semaine de vie par rupture de l'aorte (73).

Cette PVKD, comme les autres, doit subir des modifications post-traductionnelles avant d'être active : Une phosphorylation de ses résidus sérine ainsi qu'une carboxylation de ses résidus d'acide glutamique. Ce qui nous intéresse là, est cette carboxylation vitamine K dépendante identique au principe de carboxylation de l'ostéocalcine (partie 2, paragraphe 3.2). La  $\gamma$ -carboxylation de cette protéine lui confère une forte affinité les ions calciques, principal minéral présent dans les matrices extracellulaires.

Ainsi, plusieurs formes de MGP se retrouvent dans le plasma : des formes complètement inactives (décarboxylées et déphosphorylées) et des formes actives avec une activité biologique qui peut différer en fonction du nombre de résidus qui ont subi des modifications. Cependant contrairement à l'ostéocalcine, doser la fraction de MGP dans le plasma pour estimer le degré de calcification d'un patient donné n'est pas encore d'actualité, mais pourrait être envisagé (74).

## 2.2. Carence en vitamine K : Facteur de risque de maladie cardiovasculaire

Comme vu précédemment, le phénomène de calcification vasculaire est associé à un certain nombre de maladies. Deux populations de patients en particulier sont considérés comme à risque : les diabétiques et les patients atteints de pathologies rénales. Chez ces derniers, particulièrement lors d'insuffisance rénale terminale, le risque de mortalité due à la présence de calcifications vasculaires semble être le plus élevé (75). Ceci peut s'expliquer par le fait qu'en cas d'insuffisance rénale, les taux de calcium et phosphate circulants sont trop

élevés du fait de la perte de la fonction rénale. Ou bien également d'une carence en vitamine K. Un essai randomisé, publiée de 2011, a confirmé une carence en vitamine K pour la majorité des patients hémodialysés (76). Ce groupe de patients, 53 au total, d'âges variés, et comparés à 50 individus témoins (de mêmes âges et en bonne santé) a été supplémenté en vitamine K2 MK-7 pendant 6 semaines. Il s'agit du premier essai qui a montré que les taux de MGP inactive pouvaient être fortement réduits grâce à une supplémentation quotidienne en vitamine K2. La supplémentation en vitamine K1 n'a pas montré les mêmes bénéfices, encore une fois car sa distribution dans les tissus extra hépatiques n'est pas assez importante (72).

### 2.3. Supplémentation en vitamine K pour une amélioration des paramètres cardiovasculaires ?

Outres ses effets bénéfiques sur la santé osseuse, une consommation importante de vitamine K2 MK-7 semble ralentir la calcification vasculaire chez les femmes ménopausées (77). Dans la Rotterdam study (78), a suivi l'alimentation de près de 5000 hommes et femmes néerlandais âgés de 55 ans, pendant 10 ans et a analysé la survenue de calcifications artérielles chez ces personnes. L'étude a montré que les personnes qui consommaient le plus de vitamine K2 (via des aliments fermentés principalement) présentaient : un risque diminué de 50% de calcifications artérielles et une réduction significative de la mortalité lié aux accidents cardiovasculaires significativement réduit (RR= 0,5) (78). Ce travail suggère que la vitamine K2 semble mieux capturée par la paroi des vaisseaux que la vitamine K1, et qu'un apport adéquat de ménaquinone pourrait prévenir les maladies coronariennes.

Une revue récente de 2020 rapporte les résultats de 9 essais contrôlés randomisés comprenant des essais sur la vitamine K1 et vitamine K2, et analysant différents types de pathologies cardiovasculaires. Six des neuf essais se sont intéressés à la calcification vasculaire. Toutefois, ces études montraient une importante hétérogénéité en termes de durée du suivi, de type et de dose de vitamine K administrée et de population étudiées. Alors que la supplémentation en vitamine K2 améliore clairement la carboxylation de la MGP déphosphoylée et diminue les taux de protéines inactives, son rôle dans l'inhibition de la calcification vasculaire reste encore assez incertain, sur la base des études actuelles (79) (80).

# **PARTIE 4 : LES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES EN VITAMINE K2 ET LE CONSEIL AU COMPTOIR A L'OFFICINE**

## **1. Définition des compléments alimentaires**

### 1.1. Définition

Les compléments alimentaires sont définis comme « des denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique » (81).

Ce sont des produits qui sont destinés à la voie orale et pouvant se présenter sous forme de comprimés, gélules, pastilles, sachets ou ampoules. Les compléments alimentaires ne constituent en aucun cas une alternative aux médicaments dans le traitement d'une maladie. De plus, ils ne peuvent se substituer à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain. Comme leur nom l'indique, les compléments alimentaires ont pour rôle uniquement de compléter un régime. Leur utilisation doit être ponctuelle et de courte durée. Dans certaines situations pathologiques cependant, l'utilisation de ces produits permet de prévenir ou traiter des carences.

## 1.2. Définition réglementaire

Les compléments alimentaires sont d'une part soumis à l'ensemble des règles générales du droit alimentaire (Règlement n°178/2002 du 28 janvier 2002) (82). Et d'autre part aux règles définies par la directive européenne 2002/46/CE et du Conseil du 10 juin 2002. En France, cette directive européenne a été transposée en droit interne le 20 mars 2006, par le décret n°2006-352 (83).

### 1.2.a. Directive européenne 2002/46/CE (84)

En 2002, une directive du parlement européen pose le cadre réglementaire pour les compléments alimentaires et leur permet d'avoir un réel statut et une reconnaissance à l'échelle européenne. Ce texte les définit en 4 grands axes : (cf Définition 1.1)

- Que sont-ils ? *Des denrées alimentaires*
- A quoi servent-ils ? *Compléter un régime alimentaire normal*
- De quoi sont-ils composés ? *Source concentrée de nutriments ou d'autres substances à visé nutritionnel ou physiologique*
- Comment se présentent-ils ? *Seuls ou combinés et commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudres, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-goutte et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité (84)*



Ce texte est composé de plusieurs articles définissant le complément alimentaire et établissant différents types de règles sur :

- La sécurité (Hygiène, composition des produits avec établissement de listes de produits autorisés, formes galéniques autorisées, niveaux maximums de résidus ou contaminants, additifs autorisés, conformité, traçabilité...)
- L'information (Règles d'étiquetage, allégation de santé et nutritionnelles, publicité)

Par contre, les doses maximales autorisées ne sont pas fixées au niveau européen, c'est donc le droit national qui fait référence en ce qui concerne les dosages.

#### 1.2.b. Transposition en droit français

Le Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 (85) , permet de transposer cette directive européenne en droit français et de venir la compléter et l'enrichir. Il a été ensuite modifié par le décret n°2011-329 le 25 mars 2011. Ce décret prévoit :

- Les règles d'étiquetage des compléments alimentaires, de présentation et publicité
- Les listes positives de plantes et autres substances autorisées à être utilisées
- Les doses maximales journalières
- Les règles de mise sur le marché avec une notification obligatoire à la direction Générale de la Concurrence, Consommation et Répression des Fraudes (DGCCRF) avant leur mise sur le marché

Le décret renforce notamment la partie sur les matières premières, et prend des dispositions spécifiques pour l'emploi de certains composants, renforce les règles sanitaires en définissant des seuils et des avertissements devant figurer sur les étiquettes.

## 2.3 Des produits nécessitant une mise en garde

Les compléments alimentaires ne sont pas des produits anodins. Il est important de bien respecter les conseils d'utilisation car ils peuvent, tout autant que les médicaments, présenter des effets indésirables qui peuvent être intrinsèques au produit mais aussi la conséquence d'un mésusage. Il faut donc prêter une attention particulière à la prise de compléments alimentaires lorsqu'elle est cumulée à d'autres produits, tels que les médicaments. Les interactions entre compléments alimentaires et médicaments peuvent potentiellement être graves. C'est par exemple le cas des compléments alimentaires à base de millepertuis interagissant avec plusieurs médicaments à marge thérapeutique étroite (digoxine, théophylline, anti-vitamines K, ciclosporine, mais aussi contraceptifs oraux) par induction enzymatique du cytochrome P450 entraînant un sous-dosage de ces médicaments. En cela le professionnel de santé doit être vigilant sur ces points, et l'être plus particulièrement chez les femmes enceintes et allaitantes, les enfants et personnes âgées du fait de la forte variation des paramètres pharmacocinétiques à ces périodes de vies.

De manière générale il est important :

- D'éviter des prises prolongées, répétées ou multiples au cours de l'année sans demander conseil à un professionnel de santé.

- D'être attentif et bien respecter les conditions d'emploi fixées par le fabricant, pour une meilleure sécurité.
- De signaler à un professionnel de santé tout effet indésirable survenant suite à la prise d'un complément alimentaire (cf 2. Nutrivigilance).

## 2. Nutrivigilance

### 2.1 Qu'est-ce que la nutrivigilance ?

Le dispositif national de nutrivigilance a pour but de surveiller, évaluer et prévenir les effets indésirables liés à l'utilisation de certains produits appartenant à la catégorie des denrées alimentaires, pour *in fine* garantir au mieux la protection des consommateurs. Les compléments alimentaires sont donc concernés par la nutrivigilance. Ce dispositif est géré par l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) (86).

### 2.2 La nutrivigilance des compléments alimentaires, comment et qui déclare les effets indésirables ?

En cas de survenue d'un effet indésirable suite à la prise d'un complément alimentaire, il peut être déclaré via un formulaire à télécharger sur le Portail de signalement des événements sanitaires indésirables du Ministère des Affaires sociales et de la Santé (cf annexe

n°1) ou bien en remplissant en ligne directement le formulaire de télédéclaration (87). Ce dispositif a été mis en place en 2009 par l'ANSES.

L'ANSES reçoit donc les notifications. Celles-ci sont analysées par des médecins experts qui vont évaluer la gravité de l'effet indésirable et s'assurer qu'il est imputable à la prise du produit. Un avis scientifique et/ou des recommandations sont ensuite adressées aux professionnels de santé ainsi que directement aux consommateurs.

Il est aussi possible pour un consommateur de déclarer directement l'effet indésirable en ligne, même s'il est conseillé de passer par un professionnel de santé (médecin, pharmacien ou diététicien). Dans tous les cas, l'anonymat de la personne qui constate cet effet indésirable est préservé (86).

### **3. Compléments alimentaires contenant de la vitamine K2**

#### 3.1. Quelles formes de vitamine K2 sont utilisées dans les compléments alimentaires ?

Il a été établi que la forme de vitamine K2 la plus intéressante à utiliser pour la fabrication de compléments alimentaires était la MK-7 qui a la meilleure biodisponibilité (27). Cependant, des études effectuées en 2013 par Kappa Bioscience (88) montrent que cette forme est très peu stable d'un point de vue galénique. En effet elle est relativement sensible à la lumière, la chaleur, au froid, à l'oxygène et au contact d'autres minéraux présents dans

les compléments alimentaires. Il est estimé qu'une perte de 30% de la teneur en vitamine K2 MK-7 dans le complément alimentaire peut survenir en seulement un mois. La microencapsulation est une solution qui permet de la rendre plus stable et la conserver plus longtemps (Figure 19). Le principe actif est enfermé à l'intérieur d'une capsule microscopique de façon à la protéger de son environnement. Les microcapsules sont conçues pour libérer le principe actif qu'une fois qu'elles sont dissoutes dans les liquides biologiques.

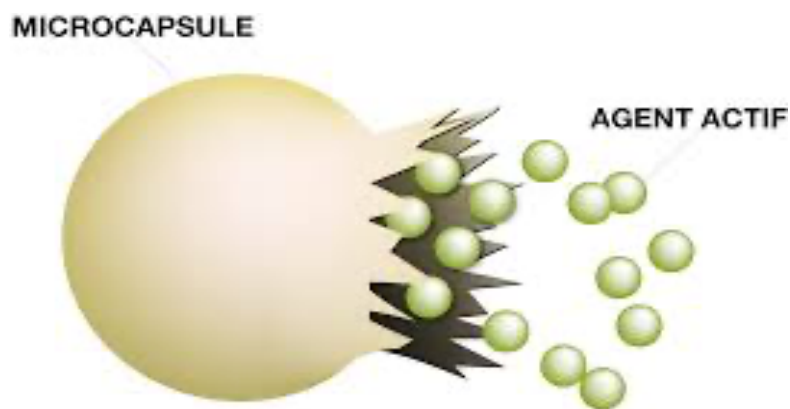


Figure 19: Libération dans les liquides biologiques d'un principe actif microencapsulé

### 3.2. Les sources de cette vitamine K2 MK-7

La vitamine K2 MK-7 contenue dans les compléments alimentaires peut provenir soit de la fermentation d'aliments à l'aide de bactéries, soit peut-être synthétisé chimiquement (89).

- Fermentation du soja : La bactérie *Bacillus subtilis* est mise en contact avec un substrat de soja. La bactérie sécrète alors de la vitamine K2 MK-7 qui est extraite et purifiée entre 96 et 99%. Ce processus de fabrication est similaire à la préparation du natto japonais.

- Fermentation du pois chiche : Le même procédé que pour la fermentation du soja est utilisé pour le pois chiche mais avec une autre bactérie, le *Bacillus licheniformis*.

La synthèse chimique de MK-7 est de plus en plus utilisée permettant de réduire les coûts.

### 3.3. Les formes galéniques utilisées

Les compléments contenant de la vitamine K2 peuvent se présenter sous différentes formes : gélules, comprimés, gouttes, ou encore spray. Ces formes sont toutes soumises à des exigences communes notamment de stabilité. Afin d'empêcher sa dégradation à la lumière, un emballage primaire en verre teinté est préconisé. La forme microencapsulée peut aussi être préférée pour protéger la vitamine K2 du contact avec d'autres composés. Certains fabricants ont opté pour une forme galénique sous forme de gélule huileuse dans laquelle la vitamine K2 est mélangée à des huiles végétales comme l'huile d'olive, de colza ou de coco de manière à augmenter son absorption. Toutefois, la preuve que cette forme augmente l'absorption n'est pas formellement établie.

De nombreux compléments alimentaires contenant de la vitamine K2 MK-7 sont actuellement sur le marché, quelques exemples sont décrits *Tableau 7* et illustrés dans la figure 20.

Tableau 7: Exemple de compléments alimentaires contenant de la vitamine K2 MK-7 aujourd'hui présents sur le marché.

<u>Laboratoire fabriquant / Nom commercial</u>	<u>Forme</u>	<u>Composition</u>	<u>Dosage en vit K2</u>
Ysonut VITA K2-D3®	Capsules	Vitamine K2 MK-7, Vitamine D3	100 µg
Pileje UNIBIANE®	Gouttes buvables	Vitamine K2 MK-7	180 µg
Solgar K2-MK7®	Gélules	Vitamine K2 MK-7	100 µg
Serelyspharma SERELYS OSTEO®	Comprimés	Vitamine K2 MK-7, vitamine D3, E et B6	180 µg
<b>Monin-Chanteaud NAT'OS®</b>	Comprimés	Vitamine K2, vitamine D3, calcium, sélénium et vitamine C. <b>C'est une spécialité inscrite au Vidal.</b>	75 µg



Figure 20: Exemple de compléments alimentaires à base de vitamine K2 disponibles en officine.

### 3.4. Posologie

A titre préventif, une supplémentation quotidienne de 0,5 à 1 µg de vitamine K2 par kilogramme de poids corporel est recommandée. Dans le cas de maladie imputables à la carence en vitamine K2 (ostéoporose et maladies cardiovasculaires ici), un apport de 2 à 4 µg de vitamine K2 par kg de poids corporel est préconisé (18).

Dans le cas où une personne suit un traitement anticoagulant, la prise de vitamine K2 n'est préconisée qu'après avis du médecin. Généralement la prise n'est pas proscrite, mais le dosage quotidien doit être diminué ainsi que des contrôles fréquents de l'INR (18).

### 3.5. Indications

Légalement les compléments alimentaires ne peuvent pas revendiquer la prévention ou le traitement d'une maladie. En revanche ils comportent des allégations de santé. L'allégation de santé est une mention sur le produit selon laquelle la consommation d'un aliment donné ou d'un de ses nutriments, par exemple, vitamines et minéraux, peut avoir des bienfaits pour la santé. De plus, seules les allégations autorisées, inscrites au Règlement 1224/2006, peuvent être mentionnées. Elles peuvent mentionner une diminution d'un facteur de risque par exemple, mais ne peuvent pas revendiquer une action thérapeutique tel que prévenir ou guérir une maladie (90). Depuis 2012, les autorités de santé européennes (EFSA, European Food Safety Authority et la Commission européenne) se sont prononcées sur certaines allégations de santé des aliments et des compléments alimentaires contenant de la vitamine K2 estimant que ces produits contribuent au fonctionnement normal des os, à condition de contenir au moins 11 microgrammes de vitamine K2 pour 100 g (91).



La plupart des notices des compléments alimentaires à base de vitamine K2 mentionnent ces allégations de santé : Contribue au maintien d'une ossature normale, diminue les dépôts de calcium, aide à la fixation du calcium, préserve la santé cardiovasculaire etc.

### 3.6. Précaution d'emploi

#### 3.6.a. Anticoagulants antivitamines K (AVK)

Une des précautions les plus importantes à prendre en compte avec les suppléments contenant de la vitamine K2 concerne les personnes qui suivent un traitement anticoagulant. Aujourd'hui il est difficile d'avoir une position claire à ce sujet, mais on considère que la supplémentation en vue d'un maintien de la santé osseuse et cardiovasculaire chez ces personnes n'est pas contre indiquée, mais dans cette éventuelle situation il faut redoubler de vigilance. En ce sens, la mention « *déconseillé aux personnes sous traitements anticoagulants* » sur ces compléments alimentaires est toujours présente. Il convient d'avoir un avis médical.

Les personnes qui suivent un traitement anticoagulant tel que les AVK doivent être vigilants quant à l'apport de vitamine K en général. Ils ne doivent pas les supprimer de leur alimentation mais en consommer de manière raisonnable pour encourager et stabiliser l'efficacité de leur traitement aux propriétés anticoagulantes. Une étude systématique dose-réponse chez des sujets sous anticoagulants oraux, a montré que la stabilité du traitement n'était pas significativement modifiée avec une supplémentation en vitamine K2 si tant est

qu'ils soient à des doses inférieure à 100 µg/j (92). 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. L'utilisation à cette posologie-là n'empêche pas l'efficacité de cette vitamine sur la carboxylation des protéines extra-hépatiques (93).

Bien que plusieurs études soutiennent cet avis, d'autres rapportent qu'une supplémentation en vitamine K2 non contrôlée peut diminuer l'efficacité du traitement AVK. C'est le cas de l'étude de Theuwissen et al en 2013 : dix - huit hommes et femmes en bonne santé ont suivi un traitement anticoagulant pendant 1 mois avec de l'acénocoumarol. Quinze d'entre eux ont ensuite reçu des doses de MK-7 (de 10 à 45 µg/jour) avec l'anticoagulant aux mêmes doses. L'apport quotidien maximum de MK-7 a diminué de manière significative les valeurs moyennes de l'INR. Des apports quotidiens de 10 et 20 µg de MK-7 ont également provoqué une baisse de l'INR chez au moins 40% et 60% des sujets respectivement (94).

### 3.6.b. Allergies

La vitamine K2 contenue dans les compléments alimentaires est majoritairement fabriquée par fermentation de protéines de soja. La loi américaine de 2004 (95) sur l'étiquetage des allergènes alimentaires et la protection des consommateurs (FALCPA) identifie le soja comme un « allergène alimentaire majeur ». Bien que dans ces produits la MK-7 est purifiée entre 96% et 99%, dans le meilleur intérêt des consommateurs et de l'industrie il est important que ces produits concernés mentionnent visiblement sur leurs étiquettes qu'ils sont fabriqués avec des protéines de soja (96).

### 3.7. Effets secondaires indésirables

Quelle que soit la dose et la durée de la prise, la vitamine K2 ne semble pas engendrer d'effets secondaires ou indésirables particuliers (96) (97) hormis, comme décrit précédemment, les cas de personnes sous AVK chez lesquels la vitamine K2 pourrait entraîner une diminution de l'effet anticoagulant (94).

## **4. Le rôle du pharmacien d'officine dans le conseil au comptoir de la Vitamine K2**

### 4.1. Le devoir du pharmacien face à une demande de complément alimentaire

Les compléments alimentaires sont principalement achetés en pharmacie, mais ne sont pas tous soumis au monopole pharmaceutique. Ces produits peuvent être achetés en grande surface, en magasin bio ou encore sur internet. De plus, ils sont relativement peu prescrits sur ordonnance ou même juste conseillés par un médecin. Le pharmacien, durant ses années d'études, a été formé sur leur conseil, il est donc un interlocuteur privilégié et joue un rôle primordial pour s'assurer de la bonne utilisation de ces produits. Pour cela il doit connaître le patient dans sa globalité : âge, traitements, allergies, consommation d'autres compléments alimentaires, grossesse... pour le guider au mieux en minimisant les risques. Au-delà des critères intrinsèques au consommateur, il doit savoir guider aussi sur les modalités de prise et la conservation du produit pour en optimiser ses vertus.

## 4.2. Les conseils du pharmacien d'officine sur le complément alimentaire à base de vitamine K2

Il est vrai que la carence en vitamine K2 ne se manifeste pas par des symptômes flagrants et évidents engendrant des demandes spontanées et questions au comptoir. Face à une personne potentiellement à risque de fragilisation osseuse, les conseils suite à des demandes sont peu fréquents au comptoir en officine. Encore moins face à la calcification vasculaire, qui n'est pas mesurable. Dans la majorité des cas nous nous retrouvons face à des personnes qui présentent une ordonnance de leur médecin traitant avec des compléments en calcium et/ou vitamine D lorsque les apports alimentaires sont insuffisants ou qu'une carence est dépistée suite à un bilan sanguin, ce qui est très fréquent en France. Mais cela n'empêche pas le pharmacien d'apporter quelques conseils avisés associés à la prescription. Cela permet de s'assurer d'une part de la pertinence de la prescription et d'autre part du niveau de compréhension du patient pour l'adhésion à son traitement. Bien sûr cela permet aussi d'y apporter des conseils d'hygiène de vie associée au traitement, un des rôles phares du pharmacien.

Le pharmacien doit d'une part expliquer à la personne l'utilité de la supplémentation prescrite par son médecin et d'autre part l'intérêt de la prise concomitante de vitamine K2 pour renforcer l'action du calcium et de la vitamine D. Le pharmacien est à même d'expliquer que sans elle nous pouvons faire face à une mauvaise gestion du calcium donc à une fragilisation osseuse ainsi que mettre en jeu la santé des artères en les rendant susceptibles de se calcifier et ainsi accroître le risque de maladies cardiovasculaires.

Aujourd'hui le pharmacien d'officine maîtrise les recommandations de supplémentation en calcium et en vitamine D3, contrairement à celles de la vitamine K2. Comme dit précédemment, dans les pays occidentaux, la teneur en vitamine K2 dans l'alimentation est faible. Les suppléments en vitamine K2 restent le moyen le plus fiable d'assurer un apport adéquat. En trouvant le bon équilibre d'apport de calcium, vitamine D et de vitamine K2, il peut être possible de lutter contre la survenue de l'ostéoporose et de prévenir simultanément la calcification vasculaire, deux maladies à fort impact sur la santé publique. Le conseil de la supplémentation en vitamine K2 doit concerner en particulier les femmes ménopausées, les personnes âgées ou encore les personnes atteintes de certaines maladies intestinales diminuant l'absorption.

Le pharmacien doit conseiller de prendre la vitamine K2 à la fin d'un repas, de préférence relativement riche en graisse afin qu'elle soit mieux assimilée.

#### 4.3. Enquête sur la connaissance et le conseil de la vitamine K2 des pharmaciens d'officine en Dordogne, Gironde et Landes

Outre le manque de connaissances des pharmaciens sur la supplémentation en vitamine K2, les compléments à base de vitamine K2 sont peu fréquemment retrouvés dans les rayons d'officines. Afin de faire un état des lieux, j'ai réalisé un court sondage auprès de pharmaciens de Dordogne, Gironde et Landes afin d'évaluer leurs connaissances sur cette vitamine et sur son utilité en clinique. J'ai réalisé ce sondage via un questionnaire Googleform accessible sur le lien suivant :

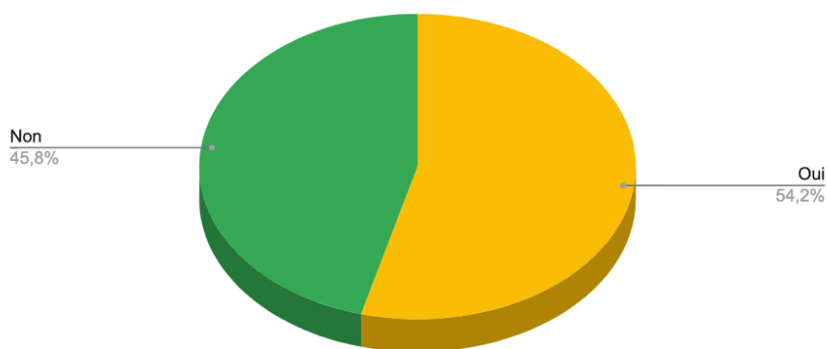
[https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSf\\_ebF5pFmIB8EQN\\_hEpTpQEgqkglg8wP4mfVP\\_VhiBAhI-SA/viewform?vc=0&c=0&w=1&flr=0](https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSf_ebF5pFmIB8EQN_hEpTpQEgqkglg8wP4mfVP_VhiBAhI-SA/viewform?vc=0&c=0&w=1&flr=0)

1. Population interrogée : Le questionnaire a été partagé via courrier électronique à 58 pharmaciens d'officine sur les trois départements confondus. Trente-quatre réponses ont été récoltées.
  
2. Composition du questionnaire : Dix questions simples et courtes ont été posées, soit sous forme de questions fermées à réponse unique (oui/non) associées à des questions ouvertes (si oui, si non précisez ...), ainsi que des questions ouvertes à réponses courtes. Les questions étaient au nombre de 10 :
  - 1) *Avez-vous déjà entendu parler de la vitamine K2 ?*
  - 2) *Si oui, par quel biais ?*
  - 3) *Connaissez-vous la différence entre la vitamine K1 et K2 ?*
  - 4) *Connaissez-vous les bienfaits de son utilisation en complément alimentaire ?*
  - 5) *Certains laboratoires vous ont-ils déjà informé sur cette vitamine ?*
  - 6) *Si oui, de quel(s) laboratoire(s) s'agit-il ?*
  - 7) *Avez-vous déjà vu une prescription de vitamine k2 sur une ordonnance ?*
  - 8) *Si oui, quels étaient les produits ?*
  - 9) *Chez quel profil de personne les conseillerez-vous au comptoir ?*
  - 10) *Concernant les suppléments nécessaires pour la consolidation des os, et la prévention de l'ostéoporose, quels sont les produits que vous délivrez le plus souvent (à partir d'une ordonnance ou en conseil spontané) ?*

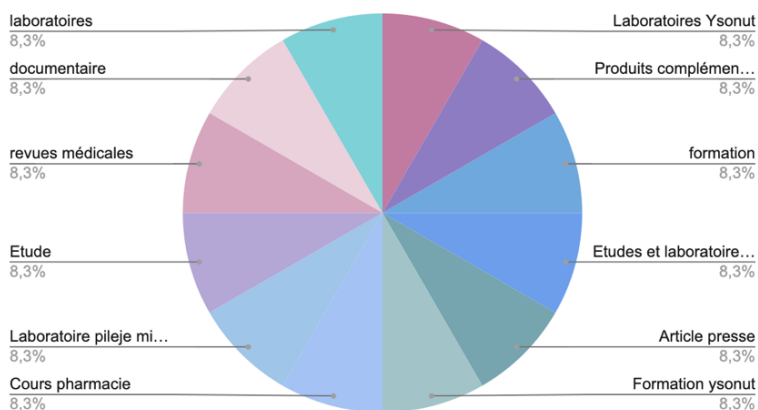
3. Objectif : Le but de ce sondage était de faire un état des lieux de la connaissance des pharmaciens d'officine sur la vitamine K2 et son utilisation en clinique. Suite à ce relevé d'informations, l'analyse des réponses à ce questionnaire m'a conduit à réaliser une fiche résumée sur la vitamine K2, renvoyée par mail aux participants, dans le but d'informer davantage les pharmaciens sur les propriétés de cette vitamine (voir annexe n° 2).

4. Présentation des résultats :

Avez-vous déjà entendu parler de la vitamine K2 ?

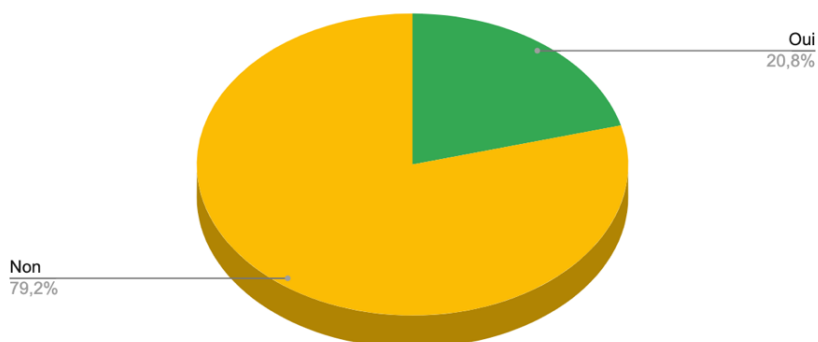


Si oui, par quel biais?



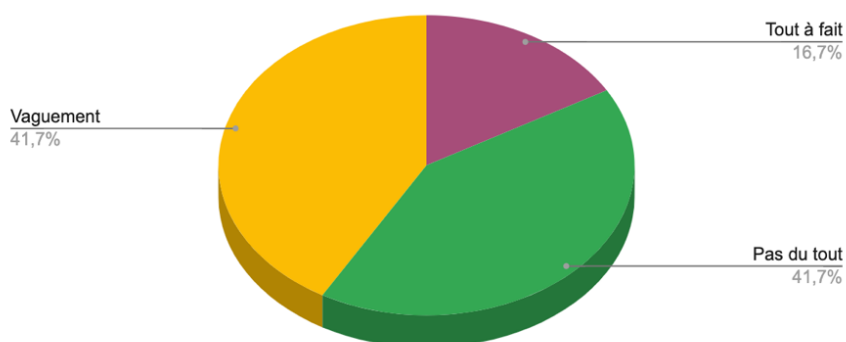
La 1<sup>ère</sup> question révèle que seuls 54,2 % des pharmaciens ont déjà entendu parler de cette vitamine dont 41,5 % par le biais de laboratoires avec lesquels ils travaillent.

Connaissez-vous la différence entre la vitamine k1 et k2?



Cependant parmi eux une majorité (79,2%) ne fait pas la différence entre la vitamine K1 et la vitamine K2.

Connaissez-vous les bienfaits de son utilisation en complément alimentaire?

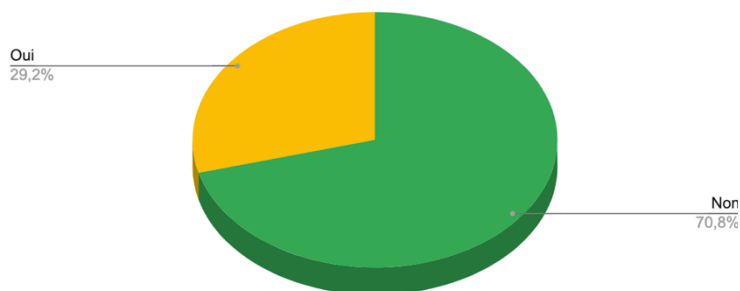


Quant à son rôle en tant que complément alimentaire seuls 16,7% sauraient y répondre.

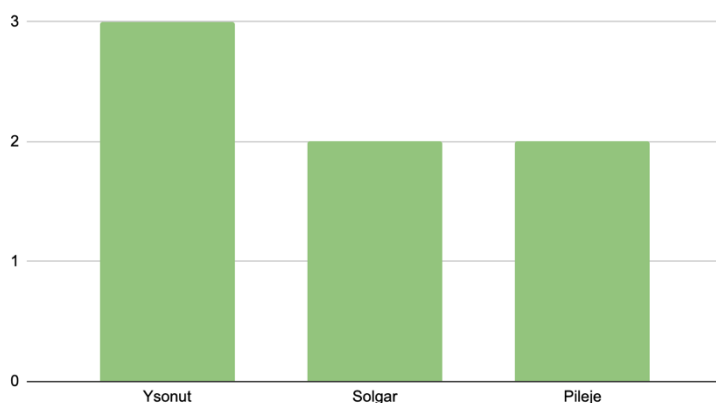
De façon majoritaire (70,8%), les pharmaciens ne sont pas informés par les laboratoires pharmaceutiques sur le rôle et l'intérêt de la vitamine K2. Les 29,2% restant répondent avoir été informés par des laboratoires de compléments alimentaires fréquemment retrouvés en officine, à savoir Ysonut, Pileje et Solgar.



Certains laboratoires vous ont-ils déjà informé sur cette vitamine?

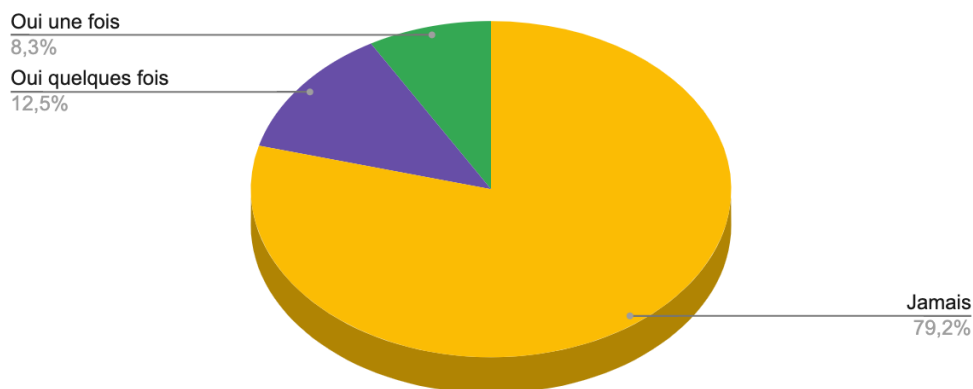


Si oui, de quel(s) laboratoire(s) s'agit-il?



En outre, même si les pharmaciens connaissent l'existence des produits à base de vitamine K2 sur le marché, ils ne semblent pas suffisamment documentés sur les bienfaits de celle-ci et la proposent rarement parmi les divers compléments alimentaires de leur officine. Pour avoir pu communiquer avec plusieurs représentants de ces laboratoires, il en résulte qu'eux-mêmes ne sont pas réellement informés et éduqués sur la vitamine K2. Ce qui explique que la communication au pharmacien reste assez faible aujourd'hui.

Avez-vous déjà vu une prescription de vitamine k2 sur une ordonnance?



Une autre de mes interrogations a été de savoir si les pharmaciens avaient déjà reçu au comptoir une personne présentant une ordonnance du médecin avec une prescription de vitamine K2. En grande majorité (79,2%) ce cas de figure ne s'est jamais présenté. Pour ma part, je n'ai vu qu'une seule fois une telle prescription, de la spécialité NAT'OS® par un médecin généraliste homéopathe en Dordogne (24) pour une dame âgée de 79ans, renouvelé chaque mois.

Enfin, le conseil du pharmacien pour la consolidation des os ou face à une personne souffrant d'ostéoporose, reste largement basé sur la supplémentation en calcium et/ou en vitamine D. Ces deux compléments sont également souvent retrouvés sur les ordonnances médicales, associées à des traitements spécifiques de l'ostéoporose tels que les biphosphonates (acide alendronique, risédronate etc.).

Cette étude est certes peu représentative de la connaissance des pharmaciens d'officine sur ce sujet car le nombre de réponses à ce questionnaire n'a été que de 34. Cependant, sur ce petit nombre, les réponses ne sont pas très différentes et penchent majoritairement pour le manque de connaissance et de formation sur la vitamine K2, son rôle dans l'homéostasie osseuse et vasculaire et le poids de son conseil en complément alimentaire.

## **5. Pour aller plus loin : D'autres perspectives de la supplémentation en vitamine K2**

Les fonctions de K2 s'avèrent bénéfiques en ce qui concerne le métabolisme osseux et les maladies cardiovasculaires. Il existe aujourd'hui d'autres preuves suggérant que la vitamine K2 serait impliquée dans de multiples processus cellulaires et pourrait avoir un rôle protecteur de plusieurs pathologies agissant au niveau de différents organes dans le corps humain (foie, pancréas, reins, cerveau, tissus adipeux...) (Figure 21). Quelques exemples sont cités ci-après :

### 1) Diabète sucré

Il a été démontré que la supplémentation à long terme en vitamine K2 réduit le risque de développement du diabète. Une étude, avec 38 000 hommes et femmes sains, âgés de 20 à 70 ans, a démontré que la supplémentation en vitamine K2 diminuait le risque de survenue de diabète de 7% (98). Une hypothèse pour expliquer l'effet bénéfique de la vitamine K2, est que l'ostéocalcine favoriserait la prolifération des cellules bêta pancréatiques et augmenterait la production d'insuline (99) (100).

### 2) Maladie rénale chronique

Dans la maladie rénale chronique, les patients présentent des taux circulants de la MGP déphosphorylée-non carboxylée plus élevés que des sujets sains et ces taux sont corrélés

à la progression de l'insuffisance rénale chronique (IRC) (103). La supplémentation en vitamine K2 améliorerait la fonction de l'artère rénale et empêcherait le développement de sa calcification. En outre, il a été démontré que la supplémentation en vitamine K2 pouvait améliorer la filtration glomérulaire (104).

### 3) Système immunitaire

Des études ont relevé un rôle immunomodulateur de la vitamine K2, en démontrant que MK-7 modulait l'expression du TNF- $\alpha$ , de l'IL-1 $\alpha$  et de l'IL-1 $\beta$ . Contrairement à la vitamine K1, la vitamine K2 diminuerait également la prolifération des lymphocytes T d'individus sains (105).

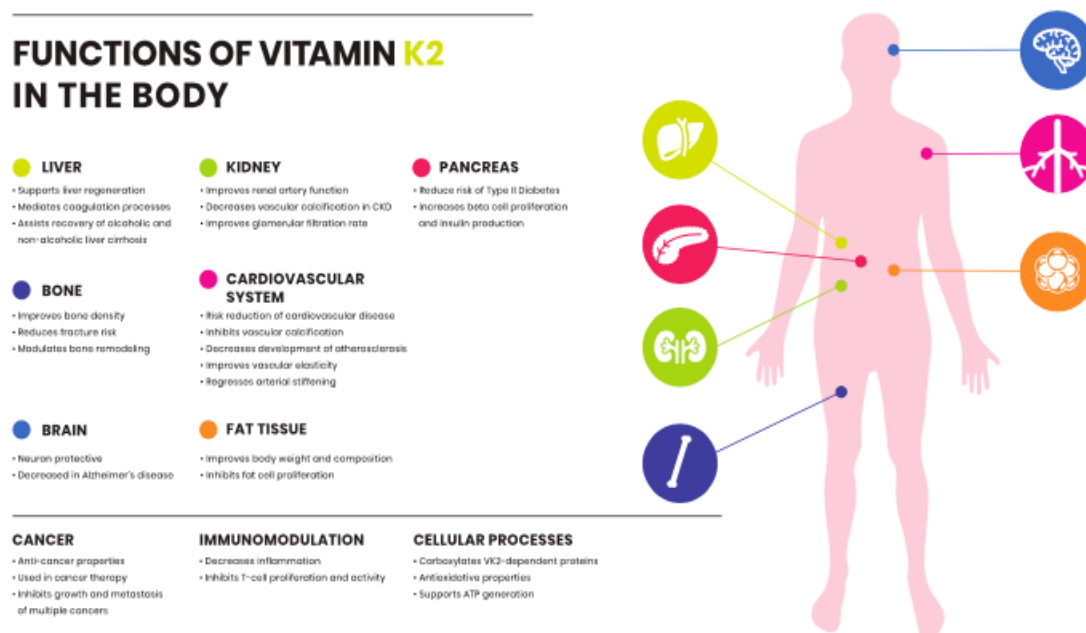


Figure 21: Fonctions de la vitamine K2 dans le corps. La vitamine K2 exerce un rôle protecteur et est impliquée dans divers systèmes organiques dans tout le corps humain (13)

# CONCLUSION

L'objectif de ce travail a été de faire un état des lieux des connaissances actuelles sur la vitamine K2 et ses « nouvelles » propriétés découvertes dans les maladies osseuses et cardiovasculaires. Si la science ne s'intéresse que depuis peu de temps à cette vitamine, elle a déjà fait l'objet de plusieurs études cliniques et épidémiologiques.

La vitamine K, est majoritairement connue pour son rôle indispensable dans l'activation des facteurs de la coagulation. La découverte de différentes isoformes de vitamine K comprenant la vitamine K1, K2 et K3, a permis d'identifier de nouvelles fonctions à cette vitamine. Malgré leurs similarités moléculaires, ces vitamines K ont des sources différentes. La vitamine K2 appelée ou ménaquinone (MK) est majoritairement présente dans les produits issus de la fermentation et produite par la flore intestinale. Elle-même se décline sous différentes formes allant de MK-1 à MK-13, qui se différencient par leur chaîne latérale plus ou moins carbonée.

Toutes les vitamines K agissent comme des cofacteurs de la réaction de carboxylation que doivent subir les protéines dites dépendantes de la vitamine K (PVKD) afin d'être actives. La différence de structure entre vitamines K1 et K2 explique que leur absorption, distribution tissulaire et biodisponibilité sont très différentes. Si la vitamine K1 est connue pour permettre l'activation des PVKD hépatiques (facteurs de coagulation), la vitamine K2, peut aussi les activer. Mais grâce à une demi-vie plus longue et une distribution plus large, la vitamine K2 peut également activer les PVKD extra-hépatiques. Parmi elles, l'ostéocalcine, protéine du tissu osseux favorisant la fixation du calcium à la substance fondamentale et la MGP puissant inhibiteur de la calcification vasculaire. Des études interventionnelles ainsi que

plusieurs études épidémiologiques, surtout dans les pays asiatiques, ont montré l'efficacité de la vitamine K2, dans l'amélioration de la densité minérale osseuse et la réduction du risque de fracture. La vitamine K2 est d'ailleurs recommandée au Japon dans le traitement préventif et curatif de l'ostéoporose.

Alors que la supplémentation en vitamine K2 améliore clairement la carboxylation de la MGP et diminue les taux de protéines inactives, son rôle dans l'inhibition de la calcification vasculaire reste encore discutable, sur la base des études actuelles. Des essais cliniques en cours portant sur l'effet de la vitamine K2 et ses effets bénéfiques sur la santé cardiovasculaire en général, aideront à élucider une potentielle stratégie thérapeutique.

Nos régimes occidentaux ne semblent pas fournir une quantité insuffisante de vitamine K2 pour obtenir une carboxylation maximale des protéines, ce pourquoi l'apport par complément alimentaire pourrait être envisagé afin de prévenir les pathologies telles que l'ostéoporose et la calcification vasculaire. L'étude menée sur un échantillon certes restreint de pharmacies officinales, a pu mettre en évidence un manque de connaissances à la fois théoriques et pratiques sur l'usage de la vitamine K2. Cela se traduit par une quasi absence de conseil en pharmacie sur la prise de compléments alimentaires contenant cette vitamine. A partir de ce constat, une fiche informative a été envoyée à un certain nombre de pharmaciens apportant les bases nécessaires afin palier à ce manque de connaissances ainsi qu'accompagner et renforcer le conseil dans la prévention de la perte osseuse et les maladies cardiovasculaires au comptoir. Elle permet notamment d'éclairer sur les sources de cette vitamine, de détailler ses fonctions, sa posologie et de mettre en garde par rapport aux personnes sous traitement anticoagulant, chez qui la prise de vitamine K2 est déconseillée.

# Annexe n°1

**RÉPUBLIQUE FRANÇAISE**

Déclaration à envoyer à :  
[nutrivigilance@anses.fr](mailto:nutrivigilance@anses.fr)  
 ou par courrier à :  
 Anses – Nutrivigilance  
 14, rue Pierre et Marie Curie  
 94701 MAISONS-ALFORT Cedex

**Dispositif de nutrivigilance**  
 Déclaration d'effets indésirables  
 susceptibles d'être liés à la consommation  
 de **compléments alimentaires**  
 ou de **certaines produits alimentaires**<sup>1</sup>  
Art. L. 1313-1 et R. 1323-1 à -6 du Code de la santé publique

  
**anses**  
agence nationale de sécurité sanitaire  
 alimentation, environnement, travail  
*Connaître, évaluer, protéger*

© Anses éd. 2020

<sup>1</sup>Nouveaux aliments, aliments qui font l'objet d'adjonction de substances à but nutritionnel ou physiologique, denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière

**A - Déclarant (Les coordonnées du déclarant sont requises pour permettre, si nécessaire, de compléter l'information) \* Champs obligatoires**

**Profession**     Médecin    Pharmacien    Fabricant    Particulier    Autre   Si autre, précisez

**Nom \***  ou cachet du déclarant

**E-mail \***

**Adresse**

**Code postal**

**Ville**

**Téléphone \***

**B - Données relatives au consommateur \* Champs obligatoires**

**Nom \* (2 premières lettres)**     **Prénom (première lettre)**     **Age**     **OU**    **Année de naissance**

**Sexe**     Homme    Femme    **Grossesse en cours**     Oui    Non    Ne sais pas

**Poids en kg**     **Taille en cm**     **Profession**

**Antécédents du consommateur**     Oui    Non    Ne sais pas

**Si oui, précisez lesquels**  
 (description des facteurs/  
 antécédents ayant pu  
 favoriser l'effet indésirable)

**C - Produits alimentaires suspectés \* Champs obligatoires**

	Produit 1	Produit 2	Produit 3
<b>Nom commercial *</b>			
<b>Fabricant</b>			
<b>N° de lot</b>			
<b>Motif de la consommation</b>			
<b>Dose de consommation</b>			
<b>Lieu d'achat</b>	<input type="radio"/> Pharmacie <input type="radio"/> Internet	<input type="radio"/> Autre <input type="radio"/> Non connu	<input type="radio"/> Pharmacie <input type="radio"/> Internet
<b>Autre : précisez</b>	<input type="radio"/> Autre <input type="radio"/> Non connu	<input type="radio"/> Pharmacie <input type="radio"/> Internet	<input type="radio"/> Autre <input type="radio"/> Non connu

	Produit 1	Produit 2	Produit 3
Date du début de la consommation			
Arrêt du produit	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sais pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sais pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sais pas
Si arrêt du produit, précisez :			
Date de fin de la consommation			
Disparition/régression des effets à l'arrêt	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sais pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sais pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sais pas
Reprise de la consommation du produit	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sais pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sais pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sais pas
Si oui, l'effet indésirable est-il réapparu ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sais pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sais pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sais pas

#### D - Description des effets indésirables

\* Champs obligatoires

Date d'apparition des premiers effets indésirables

Délai d'apparition (en heures, jours, semaines)

Description des symptômes\*  
(si le cadre n'est pas assez grand, il est possible d'envoyer un document plus long)

Examens réalisés\*  
(il est possible de joindre à la déclaration des résultats d'analyses ou des comptes rendus médicaux anonymisés)

Prise en charge médicale

Aucune  Urgences  
 Médecin  Hospitalisation

Mise en œuvre du traitement

Oui  
 Non  
 Ne sais pas

Si oui, lequel ?

Evolution

Guérison générale  Guérison en cours  Pas de guérison  Aggravation de l'état

Précisez la chronologie de l'évolution

#### E - Consommations associées (important pour juger de l'imputabilité du produit alimentaire dans l'apparition de l'effet indésirable)

Prise de produits associés dont médicaments ?  Oui  Non  Ne sais pas

Si oui, précisez lesquels, ainsi que la posologie et la chronologie de prise

Alcool

Oui  Non  Ne sais pas

Quantité et Fréquence

Tabac

Oui  Non  Ne sais pas

Quantité et Fréquence

Café

Oui  Non  Ne sais pas

Quantité et Fréquence

Cannabis

Oui  Non  Ne sais pas

Quantité et Fréquence

Autres produits associés (thés, tisanes, cosmétiques, autres substances ou produits)

Oui  Non  Ne sais pas

Nature, quantité et fréquence

#### F - Commentaires éventuels

Autres informations et commentaires

### Merci pour votre déclaration.

Conformément aux dispositions du Règlement (UE) 2016/679 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD) et de la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de limitation et dans certains cas d'effacement relatifs aux informations qui vous concernent (en vous adressant à [nutrivigilance@anses.fr](mailto:nutrivigilance@anses.fr)). Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant. Si vous estimez, après nous avoir contacté, que vos droits « Informatique et Libertés » ne sont pas respectés, vous pouvez adresser une réclamation à la CNIL.



## Annexe n°2



# VITAMINE K2



### Points clés :

#### Santé osseuse

(Ostéoporose et re-minéralisation)

#### Santé cardiovasculaire

(Assouplissement de vaisseaux et artères, lutte contre les dépôts calciques)



### Sources :

La vitamine K2 est principalement produite par fermentation bactérienne (flore intestinale) à partir des aliments consommés, ou des produits finis issus de la fermentation (fromages, natto++, choucroute...). Elle est pratiquement absente dans nos régimes occidentaux.

Dans les compléments alimentaires elle est extraite de :

- La fermentation du soja via la bactérie *Bacillus subtilis*
- La fermentation du pois chiche via le *Bacillus licheniformis*.



### Fonctions :

Comme la K1, la K2 participe à l'activation de protéines (protéines dépendantes de la vitamine K) au niveau du foie (mécanisme de coagulation), mais grâce à sa large distribution et sa longue demi-vie, elle active certaines protéines dans d'autres organes ou tissus

➔ **L'ostéocalcine** : protéine qui permet de fixer le calcium à la substance fondamentale de l'os, régule la minéralisation osseuse et le métabolisme du calcium.

➔ **La MGP (matrix-Gla protéine)** : protéine qui joue un rôle majeur dans le processus d'inhibition de la calcification vasculaire.

La carence en vitamine K2 ne se manifeste pas par des symptômes évidents, mais contribue à une mauvaise gestion du calcium et santé osseuse qui vous mettra à risque de développer de l'ostéoporose et des fractures dans les années qui suivent. Elle affecte également la santé de vos artères, en les rendant susceptibles de se calcifier, accroissant ainsi votre risque de maladies cardiovasculaire.

### Posologie :

A titre préventif → **de 0.5 à 1 Mg/kg**

Cas de maladie imputables à la carence en K2 (ostéoporose/ maladies cardiovasculaires) : **de 2 à 4 µg/kg**

Il est conseillé de le prendre lors d'un repas, de préférence riche en graisses pour une meilleure assimilation



### Précaution d'emploi :

- Dans le cas où une personne suit un traitement anticoagulant, la prise de vitamine K2 n'est préconisée qu'après avis du médecin. Généralement la prise n'est pas proscrite, mais le dosage quotidien doit être diminué ainsi que des contrôles fréquents de l'INR.
- Allergie aux protéines de soja.

## **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.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Spedding S. Vitamins are more Funky than Casimir thought. *Australas Med J* [Internet]. 28 févr 2013 [cité 27 oct 2020];6(2):104-6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3593520/>
2. Cours [Internet]. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition\\_10/site/html/1.html#1](http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_10/site/html/1.html#1)
3. Publishing HH. Listing of vitamins [Internet]. *Harvard Health*. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.health.harvard.edu/staying-healthy/listing\\_of\\_vitamins](https://www.health.harvard.edu/staying-healthy/listing_of_vitamins)
4. Que sont les vitamines ? | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 4 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/que-sont-les-vitamines>
5. Apports alimentaires recommandés pour les vitamines et minéraux [Internet]. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Nouvelles/Fiche.aspx?doc=2001011700>
6. Rôle des vitamines et oligoéléments dans l'alimentation [Internet]. *Eurofins Biomnis*. [cité 14 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/campus-vitamines-oligoelements/vegetarien-vegetalien-definition/vegetarien-vegetalien-role-vitamines/>
7. Cours [Internet]. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition\\_10/site/html/4.html](http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_10/site/html/4.html)
8. Histoire de la vitamine K [Internet]. [cité 30 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.guide-vitamines.org/vitamines/vitamine-k/histoire-vitamine-k.html>
9. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1943 [Internet]. *NobelPrize.org*. [cité 30 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1943/ceremony-speech/>
10. Hiniger-Favier I. RÔLE DE LA VITAMINE K2 DANS LA PRÉVENTION DE L'OSTÉOPOROSE ET DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES [Internet]. *Iepp-eu.com*. 2016 Available from: <https://iepp-eu.com/wp-content/uploads/2013/04/Lettre-IEPP-n29-2016.pdf>.
11. (11) IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature Tentative Rules. 1st ed. 1966. *The Journal of biological chemistry*, 241(13), 2987–2994. Available from: <https://www.jbc.org/content/241/13/2987.full.pdf>. In.
12. Booth, Sarah L. «Vitamine K: composition des aliments et apports alimentaires.» *Recherche sur l'alimentation et la nutrition* vol. 56. 2012.
13. Halder M, Petsophonsakul P, Akbulut AC, Pavlic A, Bohan F, Anderson E, et al. Vitamin K: Double Bonds beyond Coagulation Insights into Differences between Vitamin K1 and K2 in Health and Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. janv 2019 [cité 27 oct 2020];20(4):896. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/4/896>
14. Walther B, Chollet M. Menaquinones, Bacteria, and Foods: Vitamin K2 in the Diet. *Vitam K2 - Vital Health Wellbeing* [Internet]. 22 mars 2017 [cité 11 avr 2021]; Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/vitamin-k2-vital-for-health-and-wellbeing/menaquinones-bacteria-and-foods-vitamin-k2-in-the-diet>
15. Walther B, Karl JP, Booth SL, Boyaval P. Menaquinones, Bacteria, and the Food Supply: The Relevance of Dairy and Fermented Food Products to Vitamin K Requirements. *Adv Nutr* [Internet]. 1 juill 2013 [cité 16 déc 2020];4(4):463-73. Disponible sur: <https://academic.oup.com/advances/article/4/4/463/4259633>
16. Karl JP, Meydani M, Barnett JB, Vanegas SM, Barger K, Fu X, et al. Fecal concentrations of bacterially derived vitamin K forms are associated with gut microbiota

- composition but not plasma or fecal cytokine concentrations in healthy adults. *Am J Clin Nutr* [Internet]. oct 2017 [cité 10 avr 2021];106(4):1052-61. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5611782/>
17. Wagatsuma K, Yamada S, Ao M, Matsuura M, Tsuji H, Iida T, et al. Diversity of Gut Microbiota Affecting Serum Level of Undercarboxylated Osteocalcin in Patients with Crohn's Disease. *Nutrients* [Internet]. 8 juill 2019 [cité 11 avr 2021];11(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6683014/>
  18. Résimont S. RESIMONT-Vitamines\_D3K2 [Internet]. Disponible sur: [https://www.medicatrix.be/wp-content/uploads/2019/10/RESIMONT-Vitamines\\_D3K2.pdf](https://www.medicatrix.be/wp-content/uploads/2019/10/RESIMONT-Vitamines_D3K2.pdf)
  19. Rapport de l'anses , mise à jour des recommandations des besoins en vitamines et minéraux [Internet]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2018SA0238Ra.pdf>
  20. Vitamine K2 : Les propriétés médicales et bienfaits selon la science [Internet]. Santé Science. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.santescience.fr/vitamine-k2/>
  21. Rodríguez-Olleros Rodríguez C, Díaz Curiel M. Vitamin K and Bone Health: A Review on the Effects of Vitamin K Deficiency and Supplementation and the Effect of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants on Different Bone Parameters. *J Osteoporos* [Internet]. 31 déc 2019 [cité 22 mars 2020];2019. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6955144/>
  22. Bennis Y, Vengadessane S, Bodeau S, Gras V, Bricca G, Kamel S, et al. Les calcifications vasculaires sous anti-vitamines K : un effet indésirable méconnu. *Thérapies* [Internet]. 1 sept 2016 [cité 19 nov 2021];71(4):355-63. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595716000172>
  23. Shearer MJ, Fu X, Booth SL. Vitamin K Nutrition, Metabolism, and Requirements: Current Concepts and Future Research. *Adv Nutr* [Internet]. 2 mars 2012 [cité 23 sept 2020];3(2):182-95. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3648719/>
  24. Définitions : biodisponibilité - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/biodisponibilit%C3%A9/9405>
  25. Schurgers LJ, Vermeer C. Determination of phyloquinone and menaquinones in food. Effect of food matrix on circulating vitamin K concentrations. *Haemostasis*. déc 2000;30(6):298-307.
  26. 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* [Internet]. 15 avr 2007 [cité 24 nov 2020];109(8):3279-83. Disponible sur: <https://ashpublications.org/blood/article/109/8/3279/23729/Vitamin-K-containing-dietary-supplements>
  27. Sato T, Schurgers LJ, Uenishi K. Comparison of menaquinone-4 and menaquinone-7 bioavailability in healthy women. *Nutr J* [Internet]. 12 nov 2012 [cité 27 oct 2020];11(1):93. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-11-93>
  28. Shearer MJ, Mallinson CN, Webster GR, Barkhan P. Clearance from plasma and excretion in urine, faeces and bile of an intravenous dose of tritiated vitamin K 1 in man. *Br J Haematol*. mai 1972;22(5):579-88.
  29. Turck D, Bresson J, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, Heinonen M, et al. Dietary reference values for vitamin K. *EFSA J* [Internet]. 22 mai 2017 [cité 18 nov 2020];15(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7010012/>
  30. Tie J-K, Stafford DW. Functional Study of the Vitamin K Cycle Enzymes in Live Cells. *Methods Enzymol* [Internet]. 2017 [cité 5 nov 2020];584:349-94. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5812275/>
  31. Weatherholt AM, Fuchs RK, Warden SJ. Specialized connective tissue: bone, the

- structural framework of the upper extremity. *J Hand Ther* [Internet]. avr 2012 [cité 27 oct 2020];25(2):123-32. Disponible sur:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3274593/>
32. FMPMC-PS - Histologie : les tissus - Niveau PAES [Internet]. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/POLY.Chp.5.2.html>
33. Vernejoul MC, Marie P. Cellules osseuses et remodelage osseux. *MS Médecine Sci Rev Pap* ISSN 0767-0974 1993 Vol 9 N° 11 P1192-1203 [Internet]. 1993 [cité 27 oct 2020]; Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/2832>
34. Physiologie du tissu osseux chez l'homme [Internet]. 2018 [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/physiologie-du-tissu-osseux-chez-lhomme>
35. Coxam V. Nutrition et ostéoporose. *Cah Nutr Diététique* [Internet]. 1 avr 2008 [cité 28 oct 2020];43(2):72-6. Disponible sur:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007996008714251>
36. Gröber U, Reichrath J, Holick M, Kisters K. Vitamin K: an old vitamin in a new perspective. *Dermatoendocrinol* [Internet]. 21 janv 2015 [cité 17 sept 2020];6(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4580041/>
37. Le calcium | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur:  
<https://www.anses.fr/fr/content/le-calcium>
38. Tissandé E, Guéguen Y, A.Lobaccaro J-M, Aigueperse J, Souidi M. Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. *médecine/sciences* [Internet]. déc 2006 [cité 26 sept 2021];22(12):1095-100. Disponible sur:  
<http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/200622121095>
39. De Jaeger C, Cherin P. Vitamine D : effets sur la santé . *Recommandations de bon usage. Médecine Longévité* [Internet]. 1 déc 2010 [cité 25 nov 2020];2(4):182-99. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875717010000626>
40. Vitamine D | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur:  
<https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d>
41. Cours [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur:  
<http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato4/site/html/1.html>
42. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*. 1988 ;319:1701-7.
43. Cofer CF des E en R. Item 56 : Ostéoporose. :18.
44. Nikander R, Sievänen H, Heinonen A, Daly RM, Uusi-Rasi K, Kannus P. Targeted exercise against osteoporosis: A systematic review and meta-analysis for optimising bone strength throughout life. *BMC Med* [Internet]. 21 juill 2010 [cité 25 nov 2020];8:47. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2918523/>
45. *osteoporose\_synthese.pdf* [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur:  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/osteoporose\\_synthese.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf)
46. Mistretta VI, Delanaye P, Chapelle J-P, Souberbielle J-C, Cavalier É. Vitamine D2 ou vitamine D3 ? *Rev Médecine Interne* [Internet]. 1 oct 2008 [cité 25 nov 2020];29(10):815-20. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866308001434>
47. Tai V, Leung W, Grey A, Reid IR, Bolland MJ. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 29 sept 2015 [cité 25 nov 2020];351. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/351/bmj.h4183>
48. Chiodini I, Bolland MJ. Calcium supplementation in osteoporosis: useful or harmful? *Eur J Endocrinol* [Internet]. 1 avr 2018 [cité 25 nov 2020];178(4):D13-25. Disponible sur:  
<https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/178/4/EJE-18-0113.xml>

49. Akbari S, Rasouli-Ghahroudi AA. Vitamin K and Bone Metabolism: A Review of the Latest Evidence in Preclinical Studies. *BioMed Res Int* [Internet]. 27 juin 2018 [cité 5 oct 2020];2018. Disponible sur: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6040265/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6040265/50)
50. OSTEOCALCINE.pdf [Internet]. [cité 23 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/OSTEOCALCINE.pdf>
51. Zoch ML, Clemens TL, Riddle RC. New Insights into the Biology of Osteocalcin. *Bone* [Internet]. janv 2016 [cité 5 nov 2020];82:42-9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4670816/>
52. Métabolisme du Tissu Osseux - PDF Téléchargement Gratuit [Internet]. [cité 26 mars 2021]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/58059861-Metabolisme-du-tissu-osseux.html>
53. Doan VL, Marcil V. Ostéocalcine et métabolisme du glucose - Les leçons des études chez l'homme. *médecine/sciences* [Internet]. 1 avr 2017 [cité 28 sept 2021];33(4):417-22. Disponible sur: <https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2017/04/medsci20173304p417/medsci20173304p417.html>
54. Rossi M, Battafarano G, Pepe J, Minisola S, Del Fattore A. The Endocrine Function of Osteocalcin Regulated by Bone Resorption: A Lesson from Reduced and Increased Bone Mass Diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 11 sept 2019 [cité 5 nov 2020];20(18). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6769834/>
55. Hart JP, Catterall A, Dodds RA, Klenerman L, Shearer MJ, Bitensky L, et al. Circulating vitamin K1 levels in fractured neck of femur. *Lancet Lond Engl*. 4 août 1984;2(8397):283.
56. 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 Off J Am Soc Bone Miner Res*. oct 1993;8(10):1241-5.
57. 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.
58. Sato T, Inaba N, Yamashita T. MK-7 and Its Effects on Bone Quality and Strength. *Nutrients* [Internet]. 31 mars 2020 [cité 18 nov 2020];12(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7230802/>
59. Kaneki M, Hedges SJ, Hosoi T, Fujiwara S, Lyons A, Crean StJ, 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* [Internet]. 1 avr 2001 [cité 4 oct 2021];17(4):315-21. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899900700005542>
60. Glakay Vitamine K2 (MK-4) Capsules 15mg | Ostéoporose – Études [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <http://osteoporosis-studies.com/glakay-vitamin-k2-mk-4-capsules-15mg/>
61. L.A.J.M. Braam, M.H.J.Knapen, P Geusens, FBrouns, KHamulyak, M.J.W. Gerichhausen, C. Vermeer. Vitamine K supplémentation retards bone loss in postménopausal women between 50 and 60 years of age. 2003.
62. 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* [Internet]. 1 janv 1999 [cité 13 mai 2021];69(1):74-9. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.1.74>
63. Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Miura M. Vitamin K2 (Menatetrenone) Effectively Prevents Fractures and Sustains Lumbar Bone Mineral Density in Osteoporosis. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2000 [cité 13 mai 2021];15(3):515-21. Disponible sur: <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1359/jbmr.2000.15.3.515>
64. Knapen MHJ, Drummen NE, Smit E, Vermeer C, Theuwissen E. Three-year low-dose

- menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. sept 2013;24(9):2499-507.
65. illustration vectorielle de diagramme de l'artère et de la veine [Internet]. 123RF. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: [https://fr.123rf.com/photo\\_27446814\\_illustration-vectorielle-de-diagramme-de-lartère-et-de-la-veine.html](https://fr.123rf.com/photo_27446814_illustration-vectorielle-de-diagramme-de-lartère-et-de-la-veine.html)
66. Netgen. Calcifications vasculaires et déficit en vitamine K : un facteur de risque modifiable dans l'insuffisance rénale chronique [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-375/Calcifications-vasculaires-et-deficit-en-vitamine-K-un-facteur-de-risque-modifiable-dans-l-insuffisance-renale-chronique>
67. RESERVES IU-TD. Orphanet: Recherche de maladies [Internet]. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=11660](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=11660)
68. Rennenberg RJMW, Schurgers LJ, Kroon AA, Stehouwer CDA. Arterial calcifications. *J Cell Mol Med* [Internet]. sept 2010 [cité 11 avr 2021];14(9):2203-10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3822559/>
69. Netgen. Calcification des grandes artères et risque de fracture ostéoporotique [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 30 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-271/Calcification-des-grandes-arteres-et-risque-de-fracture-osteoporotique>
70. Rajzbaum G. XXème journée scientifique du GRIO. Paris 19 janvier 2007 : ostéoporose commune et maladies cardio-vasculaires [Internet]. Disponible sur: <http://www.grio.org/documents/page300/journee-scientifique-20-340-1276675942>
71. Schurgers L, Cranenburg EC, Vermeer C. Matrix Gla-protein: the calcification inhibitor in need of vitamin K. *Thromb Haemost*. 2008;
72. El Asmar MS, Naoum JJ, Arbid EJ. Vitamin K Dependent Proteins and the Role of Vitamin K2 in the Modulation of Vascular Calcification: A Review. *Oman Med J* [Internet]. mai 2014 [cité 11 mars 2021];29(3):172-7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4052396/>
73. 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.
74. Delanaye P, Liabeuf S, Bouquegneau A, Cavalier É, Massy ZA. L'éveil de la matrix-gla-protéine sonnera le glas des calcifications vasculaires. *Néphrologie Thérapeutique* [Internet]. 1 juill 2015 [cité 23 mars 2021];11(4):191-200. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1769725515000346>
75. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 1 sept 2003 [cité 23 avr 2021];18(9):1731-40. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg414>
76. 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* [Internet]. 1 févr 2012 [cité 23 avr 2021];59(2):186-95. Disponible sur: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(11\)01570-8/abstract](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(11)01570-8/abstract)
77. Braam LAJLM, Hoeks APG, Brouns F, Hamulyák K, Gerichhausen MJW, Vermeer C. Beneficial effects of vitamins D and K on the elastic properties of the vessel wall in postmenopausal women: a follow-up study. *Thromb Haemost*. févr 2004;91(2):373-80.
78. 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.
79. Vlasschaert C, Goss CJ, Pilkey NG, McKeown S, Holden RM. Vitamin K Supplementation for the Prevention of Cardiovascular Disease: Where Is the Evidence? A Systematic Review of Controlled Trials. *Nutrients* [Internet]. 23 sept 2020 [cité 18 mai 2021];12(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7598164/>
80. effet de la supplémentation en ménaquinone-7 sur la calcification vasculaire chez les patients diabétiques : un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo | *Le Journal Américain de Nutrition Clinique | Académique d'Oxford* [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/ajcn/article/110/4/883/5544545>
81. DICOM\_Anne.G, DICOM\_Anne.G. Compléments alimentaires [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/denrees-alimentaires/article/complements-alimentaires>
82. Règlement (CE) n° 178/2002 du Parlement européen et du Conseil du 28 janvier 2002 établissant les principes généraux et les prescriptions générales de la législation alimentaire, instituant l'Autorité européenne de sécurité des aliments et fixant des procédures relatives à la sécurité des denrées alimentaires [Internet]. *OJ L*, 32002R0178 févr 1, 2002. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2002/178/oj/fra>
83. Compléments alimentaires - Présentation générale [Internet]. [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/s%C3%A9curit%C3%A9/produits-alimentaires/complements-alimentaires>
84. EUR-Lex - 32002L0046 - FR [Internet]. *Journal officiel* n° L 183 du 12/07/2002 p. 0051 - 0057; OPOCE; [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32002L0046>
85. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. - Légifrance [Internet]. [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000638341/2020-11-12/>
86. Qu'est-ce que la nutrivigilance ? | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/que%E2%80%99est-ce-que-la-nutrivigilance>
87. Anses Agence nationale de sécurité sanitaire Alimentation Environnement Travail [Internet]. [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <https://pro.anses.fr/nutrivigilance/>
88. K2 Stability [Internet]. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.kappabio.com/brochures/k2-stability/>
89. Vitamine K2: avis et tests des produits du marché - Doctonat - 2020 [Internet]. Doctonat. 2020 [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <https://doctonat.com/vitamine-k2-avis/>
90. Les allégations | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 10 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-all%C3%A9gations>
91. Les compléments alimentaires dans l'ostéoporose - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 4 nov 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/osteoporose.html>
92. Stafford DW, Roberts HR, Vermeer C. Vitamin K supplementation during oral anticoagulation: cautions. *Blood* [Internet]. 15 avr 2007 [cité 26 nov 2020];109(8):3607-3607. Disponible sur: <https://ashpublications.org/blood/article/109/8/3607/23700/Vitamin-K-supplementation-during-oral>
93. 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.
94. Theuwissen E, Teunissen KJ, Spronk HMH, Hamulyák K, Ten Cate H, Shearer MJ, et



- al. Effect of low-dose supplements of menaquinone-7 (vitamin K<sub>2</sub>) on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationship in healthy volunteers. *J Thromb Haemost* JTH. juin 2013;11(6):1085-92.
95. Nutrition C for FS and A. Food Allergen Labeling and Consumer Protection Act of 2004 (FALCPA). FDA [Internet]. 2 sept 2019 [cité 18 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/food/food-allergens-gluten-free-guidance-documents-regulatory-information/food-allergen-labeling-and-consumer-protection-act-2004-falcpa>
96. Marles RJ, Roe AL, Oketch-Rabah HA. US Pharmacopeial Convention safety evaluation of menaquinone-7, a form of vitamin K. *Nutr Rev* [Internet]. 1 juill 2017 [cité 18 oct 2021];75(7):553-78. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux022>
97. Venesson J. Vitamine K<sub>2</sub> MK-7 : propriétés, bienfaits et dangers [Internet]. <https://www.julienvenesson.fr/>. [cité 18 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.julienvenesson.fr/vitamine-k2-mk7/>
98. Beulens JWJ, A DL van der, Grobbee DE, Sluijs I, Spijkerman AMW, Schouw YT van der. Dietary Phylloquinone and Menaquinones Intakes and Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 1 août 2010 [cité 23 oct 2021];33(8):1699-705. Disponible sur: <https://care.diabetesjournals.org/content/33/8/1699>
99. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates  $\beta$  cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 1 avr 2008 [cité 23 oct 2021];105(13):5266-70. Disponible sur: <https://www.pnas.org/content/105/13/5266>
100. Choi HJ, Yu J, Choi H, An JH, Kim SW, Park KS, et al. Vitamin K<sub>2</sub> Supplementation Improves Insulin Sensitivity via Osteocalcin Metabolism: A Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care* [Internet]. sept 2011 [cité 23 oct 2021];34(9):e147. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3161300/>
101. Showalter SL, Wang Z, Costantino CL, Witkiewicz AK, Yeo CJ, Brody JR, et al. Naturally occurring K vitamins inhibit pancreatic cancer cell survival through a caspase-dependent pathway. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2010 [cité 23 oct 2021];25(4):738-44. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1440-1746.2009.06085.x>
102. Enomoto M, Tsuchida A, Miyazawa K, Yokoyama T, Kawakita H, Tokita H, et al. Vitamin K<sub>2</sub>-induced cell growth inhibition via autophagy formation in cholangiocellular carcinoma cell lines. *Int J Mol Med* [Internet]. 1 déc 2007 [cité 23 oct 2021];20(6):801-8. Disponible sur: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.20.6.801>
103. Puzantian H, Akers SR, Oldland G, Javaid K, Miller R, Ge Y, et al. Circulating Dephospho-Uncarboxylated Matrix Gla-Protein Is Associated With Kidney Dysfunction and Arterial Stiffness. *Am J Hypertens* [Internet]. 3 août 2018 [cité 23 oct 2021];31(9):988-94. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpy079>
104. Caluwé R, Vandecasteele S, Van Vlem B, Vermeer C, De Vriese AS. Vitamin K<sub>2</sub> supplementation in haemodialysis patients: a randomized dose-finding study\*. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 1 juill 2014 [cité 23 oct 2021];29(7):1385-90. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/ndt/gft464>
105. Pan M-H, Maresz K, Lee P-S, Wu J-C, Ho C-T, Popko J, et al. Inhibition of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , and IL-1 $\beta$  by Pretreatment of Human Monocyte-Derived Macrophages with Menaquinone-7 and Cell Activation with TLR Agonists In Vitro. *J Med Food* [Internet]. 1 juill 2016 [cité 23 oct 2021];19(7):663-9. Disponible sur: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jmf.2016.0030>

## **Titre : Compléments alimentaires à base de vitamine K2 : rôle dans le maintien du capital osseux et la prévention des calcifications vasculaires**

**Résumé :** La vitamine K est une vitamine essentielle dans l'activation de protéines impliquées non seulement dans le processus de coagulation sanguine mais également dans le métabolisme osseux et l'homéostasie vasculaire. Ces protéines sont appelées naturellement protéine vitamine K dépendantes (PVKD). Chez l'homme, la vitamine K est le principal cofacteur de la réaction enzymatique qui convertit les résidus de glutamate de ces protéines en résidus de  $\gamma$ -carboxyglutamate et permet de les activer. Des études récentes ont démontré l'importance d'un sous-groupe de vitamine K, la vitamine K2 ou ménaquinone, dans la carboxylation de protéines clés du métabolisme osseux et de l'homéostasie vasculaire : l'ostéocalcine et la Matrix Gla Protein (MGP), respectivement. L'utilisation de ménaquinone en complément alimentaire pourrait réduire considérablement la perte de densité osseuse et prévenir la calcification vasculaire, en particulier chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose qui développent fréquemment des calcifications vasculaires ectopiques, phénomène appelé le « paradoxe de la calcification ». En outre, la quantité de vitamine K2 fournie par l'alimentation seule serait insuffisante pour assurer une  $\gamma$ -carboxylation optimale de l'ostéocalcine. L'étude menée sur un échantillon restreint de pharmaciens d'officines, met en évidence un manque de connaissances à la fois théoriques et pratiques sur l'usage de la vitamine K2. Le conseil au comptoir sur la supplémentation par complément alimentaire devrait par conséquent être optimisé afin de prévenir la perte de masse osseuse et diminuer le risque de calcifications vasculaires.

**Mots clés :** Vitamine K2, capital osseux, calcifications vasculaires, ostéocalcine, mgp

---

## **Title: Vitamin K2 food supplements: role in maintaining bone capital and preventing vascular calcifications**

**Abstract:** Vitamin K is an essential vitamin in the activation of protein producing not only in the process of blood clotting but also in bone metabolism and vascular homeostasis. These proteins are called naturally dependent vitamin K (PVKD). In humans, vitamin K is the main cofactor of the enzymatic reaction which converts glutamate residues into  $\gamma$ -carboxyglutamate residues of these proteins and enables them to be activated. Recent studies have demonstrated the importance of a subgroup of vitamin K, vitamin K2 or menaquinone, in the carboxylation of the key protein of bone metabolism (osteocalcin) and vascular homeostasis (Matrix Gla Protein, MGP). The results leading to the use of menaquinone as a dietary supplement could reduce the loss of bone density and prevent vascular calcification, particularly in postmenopausal women with osteoporosis who frequently develop ectopic vascular calcifications, a phenomenon called the 'paradox of calcification'. In addition, the amount of vitamin K2 provided by food alone would not be sufficient to ensure optimal  $\gamma$ -carboxylation of osteocalcin. The study on a small group of pharmacists, highlights of both theoretical and practical knowledge about the use of vitamin K2. Advice on dietary supplementation should therefore be optimized to prevent loss of bone mass and decrease the risk of vascular calcifications.

**Keywords :** Vitamin K2, bone capital, vascular calcifications, osteocalcin, mgp