

Actualité sur la vitamine K

Latest data on vitamin K

Oléagineux, Corps Gras, Lipides. Volume 7, Numéro 3, 276-9, Mai - Juin 2000, Dossier : Les vitamines liposolubles

Auteur(s) : Marc GUILLAUMONT

Summary: The difficulty of quantifying vitamin K levels and determining the number of active molecules long impeded in investigations into the metabolism and physiological function of vitamin K. In the last ten years, since gamma carboxylation was first demonstrated, studies have essentially focused on: – vitamin K sources and requirements: the composition of foods and requirements with respect to molecules with vitamin K activity are beginning to be known; – vitamin K and bone: the role of osteocalcin in bone mineralization and its association with vitamin K have been studied, particularly in elderly subjects; – hemorrhagic disease of the newborn: after a number of controversies, it is now generally accepted that prophylactic treatment of all newborns should be systematic, and repeated for breast-fed infants. Vitamin K should be administered orally except in cases of malabsorption. However, a number of essential questions remain unanswered, such as the precise role played by certain carboxyproteins (bone carboxyprotein or Gas6) and, in particular, the choice of markers for the accurate evaluation **of vitamin K status in humans.**

Keywords: vitamin K, bone, newborn.

ARTICLE

Sources et besoins

Il existe assez peu de données précises sur la composition des aliments en vitamines en raison de la complexité du dosage. Ce dosage est basé sur la réduction du noyau quinone suivi d'une détection par fluorescence ou par électrochimie [6].

Si la phylloquinone est présente dans de nombreux aliments, les concentrations sont faibles. Seuls les légumes verts comme les épinards, les choux et les brocolis contiennent des concentrations importantes de phylloquinone (*tableau*) [7].

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

La biodisponibilité de la vitamine K peut varier considérablement en fonction de la teneur en lipides et de la lipophilie des formes de la vitamine K [9].

Les besoins en vitamine K sont donc difficiles à apprécier mais les auteurs sont néanmoins d'accord pour dire qu'ils sont extrêmement faibles car le mécanisme de recyclage est très efficace. Ils sont

compris entre 0,1 et 1 µg/kg/jour. Ces apports ont été calculés pour maintenir une activité coagulante normale [10].

Par ailleurs, il a été suggéré récemment que les protéines gammacarboxylées synthétisées par l'os nécessiteraient des besoins supérieurs en vitamine K pour obtenir une carboxylation complète par rapport aux protéines gammacarboxylées de la coagulation synthétisée par le foie [8].

Vitamine K et os

Le tissu osseux renferme plusieurs protéines non collagéniques qui sont impliquées dans les mécanismes et les contrôles de la formation et de la résorption osseuse. Trois de ces protéines sont des gammacarboxyprotéines vitamine K-dépendantes synthétisées par les ostéoblastes : l'ostéocalcine, la MGP ou matrix-Gla-Protéine et la protéine S.

Les fonctions précises de ces protéines ne sont pas connues mais les auteurs ont surtout travaillé sur la plus abondante des trois : l'ostéocalcine [11]. Celle-ci est la plus importante des protéines non collagéniques de l'os (1 % des protéines totales de l'os, mais 15 à 20 % des protéines non collagéniques). Elle possède trois résidus gammacarboxylés permettant la fixation des ions Ca^{2+} et leur conférant une haute affinité pour l'hydroxyapatite [14].

Il y a 15 ans, Hart *et al.* ont montré que des taux abaissés de phylloquinone étaient reliés à des fractures chez des femmes ostéoporotiques [12]. Des résultats plus récents ont confirmé cette étude en observant de plus une diminution des ménaquinones [13].

Pour étudier le lien entre l'os et la vitamine K, des auteurs ont montré que l'ostéocalcine non carboxylée, c'est-à-dire la fraction de l'ostéocalcine qui ne lie pas l'hydroxyapatite, est augmentée de façon significative chez la femme âgée, suggérant un défaut de gammacarboxylation [16].

L'ostéocalcine non carboxylée augmente légèrement après la ménopause et surtout après 70 ans. Les mécanismes de cette augmentation ne sont pas élucidés. De faibles doses de vitamine K (1 mg/jour pendant 14 jours) ont permis de diminuer la fraction non carboxylée de l'ostéocalcine. Ainsi le traitement induit une diminution significative de l'excrétion du calcium, une augmentation de l'ostéocalcine totale et une augmentation de la capacité de l'ostéocalcine à lier l'hydroxyapatite [15]. La méthode de mesure de l'ostéocalcine non carboxylée doit être très standardisée car les causes d'erreur sont nombreuses. Ces résultats suggèrent que le métabolisme de la vitamine K chez les femmes âgées n'est pas suffisant pour une carboxylation adéquate des protéines de l'os.

Enfin Szulc *et al.* ont montré que l'augmentation de l'ostéocalcine non carboxylée avec l'âge reflète non seulement un déficit en vitamine K mais aussi un statut précaire en vitamine D. Ces travaux suggèrent que la vitamine D joue un rôle important directement ou indirectement dans la carboxylation de l'ostéocalcine lors du *turnover* osseux. Ainsi l'ostéocalcine non carboxylée pourrait être un marqueur du risque de fracture du col du fémur [17].

L'action des antagonistes de la vitamine K telle que la warfarine est bien connue chez l'homme puisque cette propriété est utilisée de façon quotidienne en thérapeutique. Mais que se passe-t-il au niveau de l'os lorsque ces traitements sont administrés au long court ? L'intégrité de l'os est-elle

atteinte ? Certaines études utilisant la densitométrie osseuse pour suivre les effets de l'anti-vitamine K sur l'os tendraient à montrer une diminution de la masse osseuse [18]. D'autres auteurs n'ont pas retrouvé cette diminution [19].

Si les études concernant l'action au long court de l'anti-vitamine K sur l'os mature sont controversées, les effets de ces mêmes antagonistes sur l'os en phase de croissance sont plus nets. La warfarine administrée à de jeunes rats est responsable d'une diminution des cartilages de conjugaison [20].

Chez l'homme, l'atteinte du fœtus après traitement à l'anti-vitamine K a été décrite dès 1975, l'observation montrant une calcification excessive des épiphyses et une croissance irrégulière des os longs et de ceux de la tête [21]. Aujourd'hui, la question de l'intégrité de l'os lors des traitements anti-vitamine K au long cours reste posée.

En revanche, la notion de besoin en vitamine K est en train d'évoluer. Comme le foie est capable d'extraire la vitamine K circulante avec une bonne efficacité, un déficit d'apport est très rare. Ainsi un apport de 1 µg/kg par jour est suffisant pour maintenir une activité coagulante normale. Mais la carboxylation des protéines osseuses pourrait nécessiter un apport plus important en vitamine K que celui qui est nécessaire à la carboxylation des protéines ayant une activité dans la coagulation [8].

Une étude conduite chez des volontaires sains a abouti à un déficit subclinique en vitamine K. Chez certains sujets, l'excrétion urinaire de l'acide gammacarboxyglutamique a diminué. Comme l'activité coagulante de ces volontaires est restée normale, la diminution de l'excrétion de l'acide gammacarboxyglutamique a été imputée à un défaut de carboxylation des autres protéines non hépatiques, vitamine K-dépendantes, c'est-à-dire les protéines de l'os [22].

Prophylaxie de la maladie hémorragique du nouveau-né

Il n'existe pas en France d'étude épidémiologique précise concernant le syndrome de la maladie hémorragique du nouveau-né pourtant décrit depuis longtemps.

Trois syndromes sont couramment décrits :

- Le syndrome hémorragique précoce, observé uniquement durant les premières 24 heures chez des enfants dont la mère présente une avitaminose K d'origine alimentaire ou médicamenteuse (anti-coagulants, anti-convulsivants, voire anti-tuberculeux) ; il survient durant les premières 24 heures de sa vie, et peut avoir des conséquences fatales.

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

- Le syndrome hémorragique tardif apparaît après le 10^e jour de vie et avant le 3^e mois. Les conséquences sont très sévères (les hémorragies intracrâniennes peuvent provoquer d'importantes séquelles neurologiques, voire être fatales) ; deux facteurs étiologiques sont désormais clairement

établis : l'absence de supplémentation en vitamine K₁ à la naissance et l'alimentation exclusive au lait maternel.

Le statut en vitamine K du nouveau-né est en effet précaire. Les taux circulants à la naissance sont faibles [23] : ils résultent d'un transfert placentaire limité n'atteignant que 1 % à 2 % de la dose administrée à la mère [24]. De plus, le foie du nouveau-né ne contient que 0,001 µg de vitamine K₁ par gramme de foie, soit un cinquième de la teneur adulte, et il est dépourvu de ménaquinone. Les ménaquinones n'apparaissent dans le foie que vers un mois de vie et le nouveau-né ne dispose pas des ménaquinones d'origine intestinale au cours des premières semaines de vie [25].

Le lait de femme contient moins de vitamine K₁ (< 10 µg/l) que le lait de vache ; il n'assure donc pas les besoins quotidiens [26].

De faibles apports transplacentaires, une réserve hépatique limitée, et les conditions d'alimentation, notamment pour le lait de femme, rendent compte du risque de dépression en vitamine K au cours des premiers jours de vie.

Ceci montre la nécessité de supplémenter le nouveau-né en vitamine K, surtout si l'enfant est nourri au sein. Cette supplémentation peut se faire par voie orale ou intramusculaire. Si la voie intramusculaire offre une meilleure biodisponibilité et une meilleure protection (utilisation de la dégammarcoxyprothrombine comme marqueur biologique [27]), une étude épidémiologique réalisée en Grande-Bretagne a montré un doublement du risque de cancer chez les enfants recevant de la vitamine K par voie parentérale [28]. Une nouvelle controverse sur la vitamine K prenait jour.

Depuis, d'autres études, en Suède, au Danemark ou aux États-Unis, n'ont pas confirmé ce risque [29]. Dans le doute beaucoup de maternités se sont tournées vers une supplémentation orale qui présente en outre l'avantage de ne pas être agressive.

Aujourd'hui tous les auteurs admettent que la supplémentation des nouveau-nés par voie orale à la naissance doit être répétée surtout pour les enfants nourris au sein (les laits artificiels comportent de la vitamine K), mais la compliance du traitement n'est pas toujours suivie. Ainsi, une enquête française récente a révélé que près de la moitié des nourrissons nourris au sein ne reçoivent pas de doses répétées de vitamine K [30].

En résumé, le traitement prophylactique doit être systématique à la naissance pour tout nouveau-né, et être répété chez tout enfant nourri au lait maternel. La prophylaxie sera mentionnée sur le carnet de santé. Ce traitement peut être parentéral ou oral à la dose de 1 à 2 mg. Un grand nombre de maternités ont adopté l'administration par voie orale mais la voie intramusculaire ou voie intraveineuse peut être justifiée lorsqu'il y a des problèmes d'absorption.

Pour les enfants nourris au lait maternel la vitamine K sera donnée de façon répétée hebdomadaire, à la dose de 1 à 2 mg semaine pendant 12 semaines.

CONCLUSION

Un certain nombre de questions essentielles ne sont encore pas résolues. Elles concernent en particulier :

- le rôle de la vitamine K : si elle est essentielle pour l'activation des trois carboxyprotéines de l'os, le rôle précis de ces protéines n'est pas connu ; la vitamine K interviendrait aussi sur la régulation de la croissance cellulaire par l'intermédiaire de la protéine Gas6 (*Growth arrest specific gene 6*) ;

- le statut de la vitamine K : le rôle exact des ménaquinones reste à préciser, sachant que les apports par l'alimentation et leurs synthèses par les bactéries intestinales commencent à être mieux connus ; le statut vitaminique K ne peut être apprécié par la seule mesure du taux sérique de la phylloquinone. Il peut être complété par la mesure des précurseurs des protéines gammacarboxylées (prothrombine ou ostéocalcine), la détermination de l'excrétion urinaire de l'acide gammacarboxyglutamique, le dosage du métabolite de la phylloquinone : la vitamine K1 époxyd, le dosage des ménaquinones circulantes ou hépatiques.

Mais ces méthodes restent dans le domaine de la recherche. De plus, l'interprétation des résultats devra se faire en relation avec les tissus concernés et non d'une façon globale comme nous l'avons vu dans le chapitre « vitamine K et os ».

REFERENCES

1. DAM H (1929). Cholesterinstoff wechsel in huhnereiern and huhnchen. *Bioch Z*, 215 : 475-92.
2. ALMQUIST HJ (1935). Haemorrhagic chick disease of dietary origin. *J Biol Chem*, 111 : 105-9.
3. SUTTIE JW (1980). The metabolic role of vitamin K. *Fed Proc*, 39 : 2730-5.
4. MORRIS DP, SOUTE BAM, VERMEER C (1993). Characterization of the purified vitamin K-dependent carboxylase. *J Biol Chem*, 268 : 8735-42.
5. VERMEER C (1990). Gammacarboxyglutamate containing proteins and the vitamin K-dependent carboxylase. *Biochem J*, 266 : 92-104.
6. SHEARER MJ (1992). Vitamin K metabolism and nutrition. *Blood Rev*, 6 : 92-104.
7. BOOTH SL, SADOWSKI JA, WEIHRAUCH JL, FERLAND G (1993). Vitamin K1 (phylloquinone) content of foods : a provisional table. *J Food Comp Anal*, 6 : 109-20.
8. VERMEER C, KNAPEN MHJ, SCHURGERS LJ (1998). Vitamin K and metabolic bone disease. *J Clin Pathol*, 51 : 424-6.
9. VERMEER C, JIC KSG, KNAPEN MHJ (1995). Role of vitamin K in bone metabolism. *Annu Rev Nutr* 1995, 15 : 1-22.
10. SHEARER MJ, MCCARTHY PT, CRAMPTON OE, MATTLOCK MB (1988). *Current advances in vitamin K research*. Suttie JW New York : Ed. Elsevier, 437-52.

11. SHEARER MJ (1995). Vitamin K. *Lancet*, 345 : 229-34.
12. HART JP, CATTERALL A, DODDS RA (1984). Circulating vitamin K1 levels in fractured neck of femur. *Lancet*, ii : 283.
13. HODGES SJ, AKESSON K, VERGNAUD P (1993). Circulating levels of vitamin K1 and K2 decreased in elderly women with hip fracture. *J Bone Miner Res*, 8 : 1241-5.
14. SAUPE J, SHEARER MJ, KOHLMEIER M (1993). Phylloquinon transport and its influence on gamma carboxyglutamate residues of osteocalcin in patients on maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr*, 58 : 204-8.
15. KNAPEN MHJ, HAMULYAK K, VERMEER C (1989). The effect of vitamine K supplementation on circulating osteocalcin (bone GLA-protein) and urinary calcium excretion. *Ann Intern Med*, 111 : 1001-5.
16. PLANTALECH LC, GUILLAUMONT M, VERGNAUD P, LECLERCQ M, DELMAS PD (1991). Impairment of gamma carboxylation of circulating osteocalcin (bone GLA-protein) in elderly women. *J Bone Miner Res*, 6 : 1211-6.
17. SZULC P, ARLOT M, CHAPUY MC, DUBCEUF F, MEUNIER PJ, DELMAS PD (1994). Serum undercarboxylated osteocalcin correlates with hip bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res*, 9 : 1591-5.
18. FIORE CE, TAMBURINO C, FOTI R, GRIMALDI D (1990). Reduced bone mineral content in patients taking an oral anticoagulant. *South Med J*, 83 : 538-42.
19. ROSEN HN, MAITILAND LA, SUTTIE JN, MANNING WJ, GLYNN RJ, GREENSPAN SL (1993). Vitamin K and maintenance of skeletal integrity in adults. *Am J Med* 94 : 62-8.
20. PASTOUREAU P, VERGNAUD P, MEUNIER JP, *et al.* (1993). Osteopenia and bone remodeling abnormalities in warfarin treated lambs. *J Bone Miner Res*, 8 : 1417-26.
21. PETTIFOR JM, BENSON R (1975). Congenital malformations associated with the administration of oral anticoagulants during pregnancy. *J Pediatr*, 86 : 459-62.
22. FERLAND G, SADOWSKI JA, O'BRIEN DE (1993). Dietary induced subclinical vitamin K deficiency in normal human subjects. *J Clin Invest*, 91 : 1761-8.
23. SHEARER MJ, RAHIM S, BARKHAN P, STIMALER T (1982). Plasma vitamin K1 in mothers and their newborn babies. *Lancet*, 2 : 460-3.
24. MANDELBROT L, GUILLAUMONT M, LECLERCQ M, *et al.* (1988). Placental transfer of vitamin K1 and its implication in fetal hemostasis. *Tromb Haemost*, 60 : 39-43.
25. GUILLAUMONT M, SANN L, LECLERCQ M, *et al.* (1993). Changes in hepatic vitamin K1 levels after prophylactic administration to the newborn. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 16 : 10-4.

26. VON KRIES R, SHEARER MJ, McCARTHY P (1987). Vitamin K1 content of maternal milk : influence of the stage of lactation, lipid composition and vitamin K1 supplements given to the mother. *Pediatr Res*, 22 : 513-7.
27. CORNELISSEN EAM, KOLLEE LAA, DE ABREU RA, *et al.* (1992). Effects of oral and intramuscular vitamin K prophylaxis on vitamin K1, PIVKA II and clotting factors in breast-fed infants. *Arch Dis Child*, 67 : 1250-4.
28. GOLDING J, GRIENWOOD R, BIRMINGHAM K, MOTT M (1992). Childhood cancer, intramuscular vitamin K, and pethidine given during labor. *Br Med J*, 305 : 341-6.
29. DRAPER GJ, McNINCH A (1994). Vitamin K for neonates : the controversy. *Br Med J*, 308 : 867-8.
30. AUTRET E, JONVILLE-BERA AP (1996). Modalités d'utilisation de la vitamine K en France chez le nouveau-né. *Arch Pediatr*, 3 : 675-81.

Illustrations

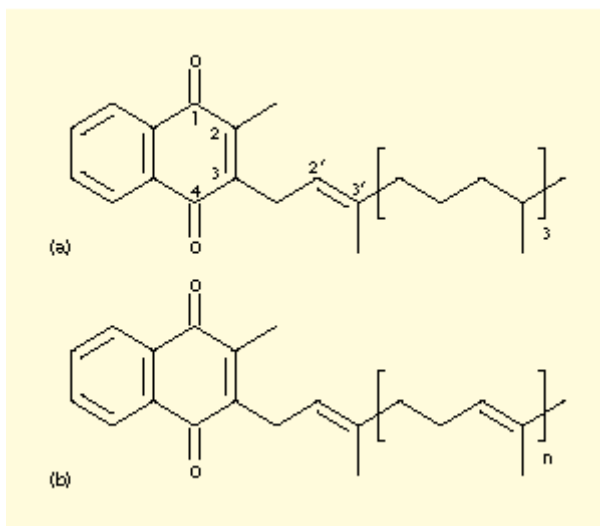


Figure 1. Le terme vitamine K regroupe un ensemble de composés caractérisés par une structure naphthoquinone substituée en 2 par un groupe méthyl et une chaîne aliphathiques en 3 : la vitamine K₁ ou phyloquinone d'origine végétale (1a) ; la vitamine K₂ ou ménaquinone (MK_n) d'origine animale (bactérienne) qui regroupe différents composés présentant un nombre d'unités isopréniques variables (n = 2 à 13) sur la chaîne latérale (1b).

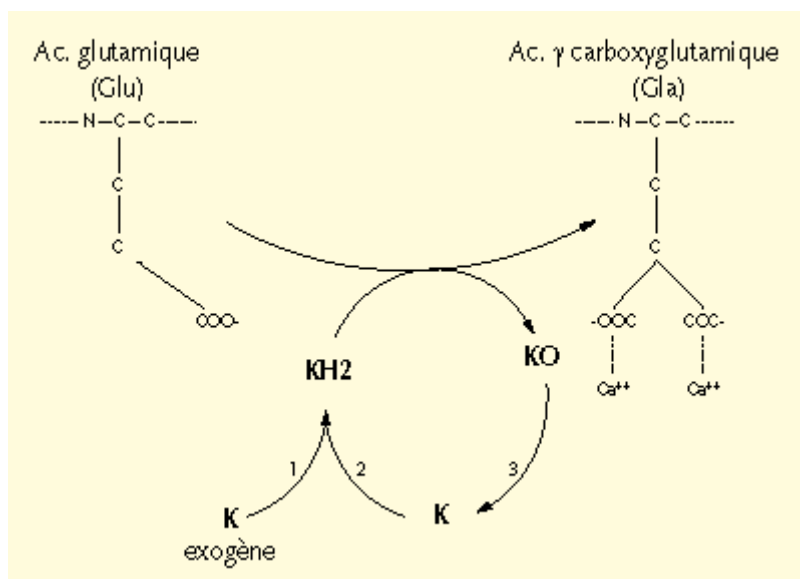


Figure 2. La vitamine K exogène est sous la forme de quinone (K) qui est réduite en hydroquinone (KH₂) coenzyme nécessaire à la carboxylation vitamine K-dépendante. Durant cette réaction de carboxylation, l'hydroquinone est convertie en époxyde (KO) qui sera ensuite réduit en quinone par l'intermédiaire de réductase.

| 100-1 000 | 10-100 | 1-10 | 0,1-1 |
|----------------|---------------|---------------------|----------|
| Brocoli | Haricots | Pommes | Avocats |
| Choux | Concombres | Aubergines | Maïs |
| Laitue | Poireaux | Bœuf | Poissons |
| Cresson | Pois | Huile de maïs | Ananas |
| Épinards | Huile d'olive | Huile de tournesol | Oranges |
| Huile de colza | | Foie (mouton, bœuf) | Yaourts |
| Huile de soja | | Prunes | Bananes |

Tableau. Teneur en phylloquinone de certains aliments (en μg de phylloquinone pour 100 g).

La Société francophone vitamines et biofacteurs (SFVB)

« Pas plus les enquêtes alimentaires que les paramètres cliniques pris isolément ne peuvent rendre compte avec précision du statut vitaminique chez l'homme » OMS 1976.

Évaluer le statut vitaminique d'un individu, c'est prendre en compte l'importance de ses réserves et la balance entre d'une part les apports et de l'autre, l'utilisation métabolique et les pertes notamment fécales et urinaires. Dans la genèse d'une carence, les troubles métaboliques précèdent l'expression clinique. Les méthodes d'exploration biologique du statut vitaminique devraient donc permettre de révéler un état précaire avant que ne s'installe les désordres cliniques de l'état carenciel. Ces méthodes manquent actuellement de sensibilité et de spécificité. En 1996, des biologistes et des cliniciens de différentes universités et de groupes hospitaliers, spécialisés dans la nutrition et les vitamines réfléchissent à la nécessité d'une mise à jour des connaissances techniques physiologiques et physiopathologiques de la vitaminologie. Un ouvrage, « le Statut Vitaminique Physiopathologie » exploration biologique et intérêt clinique rédigé par des spécialistes, paraît chez l'éditeur Lavoisier Technique et documentation en 1998.

Au cours de cette collaboration des échanges fructueux ont fait prendre conscience de la nécessité de créer une société pour partager réflexions, savoir faire, et pour travailler ensemble sur les difficultés de l'exploration du métabolisme des vitamines.

La Société Francophone Vitamines et Biofacteurs a été créée le 22 octobre 1998. Ses statuts sont parus au *Journal Officiel* n° 1474 du 12 Juin 1999. Son siège social est fixé à Paris - Biochimie A Hôpital Bichat.

Cette association a pour but :

- D'établir des réseaux de recherche clinique, épidémiologique et fondamentale au sein des disciplines médicales, vétérinaires et agronomiques dans la communauté francophone. À l'intérieur de ces réseaux, la priorité est de définir et d'optimiser les stratégies et les méthodes ana-

lytiques, cliniques et épidémiologiques d'évaluation du statut vitaminique et de favoriser des travaux de recherche clinique et de biologie cellulaire et moléculaires sur les conséquences de la carence.

- De contribuer à la production et à la diffusion d'une information de qualité sur les vitamines et biofacteurs.

Ces objectifs sont poursuivis en partenariat avec les acteurs de la recherche en nutrition humaine et animale et notamment avec les organismes de recherche institutionnels et les sociétés scientifiques françaises, européennes et internationales.

À ce jour, 5 commissions de travail ont été créées :

- Standardisation des méthodes de dosage des Vitamines
- Enfants et Femmes enceintes
- Sujets âgés
- Epidémiologie
- Modèles expérimentaux de recherche en vitaminologie.

En effet, les carences et déficiences vitaminiques posent un réel problème de santé publique, notamment chez la femme enceinte, l'enfant, la personne âgée et dans les populations défavorisées.

Les projets et les premiers travaux de ces commissions ont été présentés au Symposium de Dijon les 3-4 décembre 1999.

Le prochain Congrès aura lieu les 8-9-10 février 2001 à Giens dans les Alpes-Maritimes. La SFVB aimerait s'enrichir de la participation des biologistes de toute disciplines ou des cliniciens ayant une expérience sur les Vitamines et Biofacteurs.

Un Congrès au Maroc en 2002 devrait permettre d'associer nos collègues la collaboration des pays de langue française à nos activités.

Contact Gisèle LE MOËL, Jean Louis GUEANT, Agnès DAUVERGNE
<gjele.le-moel@bch.ap-hop-paris.fr>