

Maisons-Alfort, le 13 juin 2008

## AVIS

### de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des teneurs en vitamines et minéraux des denrées enrichies et des compléments alimentaires : vitamine K

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 11 septembre 2007 d'une demande d'évaluation des teneurs en vitamines et minéraux des denrées enrichies et des compléments alimentaires, dans le contexte du règlement (CE) n°1925/2006 concernant l'adjonction de vitamines, de minéraux et de certaines autres substances aux denrées alimentaires, par la direction générale de la santé, la direction générale de l'alimentation, et la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes.

L'analyse menée par l'Afssa pour le cas de la vitamine K conduit l'Agence, en association avec l'Afssaps, à souligner les risques associés à l'adjonction de cette vitamine dans les aliments courants ou les compléments alimentaires, et à préciser les éléments scientifiques concernant les relations entre la vitamine K et la minéralisation osseuse.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » consulté le 22 mai 2008, l'Afssa rend l'avis suivant :

#### **Contexte :**

Le terme « vitamine K » regroupe un ensemble de cofacteurs nécessaires à l'activation de protéines qui exercent un rôle important dans la coagulation sanguine. Ce sont des substances liposolubles possédant toutes le noyau 2-méthyl-1-4-naphtoquinone. Les formes les mieux connues sont (i) la vitamine K<sub>1</sub> ou phyloquinone d'origine végétale, (ii) les vitamines K<sub>2</sub> ou ménaquinones (MKn<sup>1</sup>) d'origine animale (bactériennes).

La vitamine K<sub>1</sub> figure dans l'annexe 1 du règlement (CE) n°1925/2006 concernant l'adjonction de vitamines, de minéraux, et de certaines autres substances aux denrées alimentaires, et sur l'annexe 1 de la directive n°2002/46/CE concernant les compléments alimentaires. En France, l'arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires autorise l'emploi de la vitamine K<sub>1</sub> à la dose journalière maximale de 25 µg. Le groupe des vitamines K<sub>2</sub> n'est pas mentionné dans ces textes.

#### **Considérant les propriétés biochimiques et physiologiques générales de la vitamine K :**

Le rôle majeur de la vitamine K consiste à gamma-carboxyler les résidus glutamates de protéines spécifiques. Elle intervient dans la synthèse de protéines de coagulation : facteur II, VII, IX, X et protéines C, S, Z notamment, et de protéines osseuses (Vermeer *et al.*, 1995, Bügel, 2008).

#### **Considérant le risque pour la population lié à l'implication de la vitamine K dans la coagulation :**

Dans leurs travaux visant à établir des limites de sécurité (Upper tolerable level ou UL) pour une liste de vitamines et minéraux, le Comité Scientifique de l'Alimentation (Scientific

<sup>1</sup> n = nombre de répétitions sur les chaînes latérales

Committee on Food ou SCF) puis l'Autorité européenne de sécurité des aliments (Aesa) indiquent qu'à travers un nombre limité d'études humaines, il n'apparaît pas d'effet indésirable associé à un apport supplémentaire en phylloquinone de plus de 10 mg/j pendant des périodes de temps limitées et que ces données sont cohérentes avec les résultats d'études réalisées chez l'animal (SCF, 2003). Le SCF estime donc qu'il n'existe pas de données pertinentes pour établir un UL pour la population générale. Toutefois, il souligne les risques encourus par les patients suivant un traitement anticoagulant par anti-vitamine K (AVK) lors d'un apport supplémentaire en vitamine K.

Dans la population française, environ 1% des individus suivent un traitement anticoagulant par AVK. Or, dans son avis n°2003-SA-0032, l'Afssa rappelle qu'il est important d'assurer une stabilité des apports en vitamine K chez les personnes suivant un traitement anticoagulant par AVK, et que, pour ces raisons, une supplémentation en vitamine K n'est pas souhaitable. En effet, une étude menée chez des volontaires sains a testé l'effet des apports en vitamine K sur les traitements anticoagulants par AVK (Shurgers *et al.*, 2004). Elle a mis en évidence un effet dose-dépendant de la vitamine K sur la réduction de l'*International normalized ratio* ou INR<sup>2</sup>, avec un impact négatif sur l'INR observé à partir d'un apport supplémentaire de 50 µg/j de vitamine K. Il a été considéré qu'en appliquant un facteur de sécurité de 2, une valeur maximale de 25 µg de vitamine K par ration journalière de compléments alimentaires devrait limiter les risques pour les malades sous traitement AVK. En conséquence, l'Afssa a rejeté en 2004 l'utilisation de doses supérieures, même encadrées par un étiquetage qui dissuaderait les personnes sous AVK de consommer ces compléments alimentaires (avis 2004-SA-0210).

**Considérant le niveau de preuve du rôle de la vitamine K dans la minéralisation osseuse :**

La vitamine K est indispensable à la  $\gamma$  carboxylation des résidus glutamyl de protéines osseuses, dont la Matrix-Gla-Protéine (MGP) et l'ostéocalcine (Bone Gla Protéine ou BGP). Ce processus leur confère la capacité à fixer le calcium et leur permet de réguler la minéralisation du tissu osseux, en particulier en contrôlant l'orientation des cristaux d'hydroxyapatite et en contrôlant le couplage formation/résorption.

Ainsi, une association a été mise en évidence, dans le cadre d'études épidémiologiques (Epidos<sup>3</sup>, Nurses' Health Study Cohort), entre le niveau circulant d'ostéocalcine non carboxylée et le risque de fracture (Verghnaud *et al.*, 1997 ; Feskanich *et al.*, 1999). De plus, plusieurs études transversales montrent une association entre des apports faibles en vitamine K<sub>1</sub>, une densité minérale osseuse abaissée, et un plus grand risque de fracture (Booth *et al.*, 2003) et, entre un statut vitaminique K faible et une moindre acquisition de la masse osseuse chez l'enfant (van Summeren *et al.*, 2008). Toutefois, ces travaux n'éliminent pas l'existence de facteurs de confusion (habitudes alimentaires, style de vie, âge, ...) associés à une moindre consommation d'aliments riches en vitamine K (végétaux essentiellement).

Par ailleurs, l'essentiel des études d'interventions, menées pour la plupart chez des sujets japonais recevant une supplémentation en vitamine K<sub>2</sub> (ménaquinone), montre un effet positif sur la densité minérale osseuse et le risque de fracture. Ces effets sont observés pour des doses très élevées de vitamine K<sub>2</sub> (45 mg/j) (Pearson, 2007).

Plusieurs études ont analysé l'effet de la vitamine K<sub>1</sub> sur la minéralisation osseuse (Braam *et al.*, 2003a ; Braam *et al.*, 2003b ; Bolton-Smith *et al.*, 2007 ; Booth *et al.*, 2008 ; Bügel *et al.*, 2007). Braam *et al.* (2003a) ont ainsi montré que la consommation de phylloquinone, à la dose de 1 mg/j pendant 3 ans, diminue la perte osseuse chez des femmes européennes ménopausées. De même, dans l'étude de Bolton-Smith *et al.* (2007), l'apport quotidien de 200 µg de vitamine K<sub>1</sub> pendant 2 ans chez des femmes âgées s'est traduit par une augmentation du contenu minéral osseux de l'extrémité du radius, mais à la condition que soient apportés en même temps 1 g de calcium et 10 µg de vitamine D (Bolton-Smith *et al.*, 2007). En revanche, dans les travaux de Bügel *et al.* (2007), une supplémentation de 200 ou 500 µg/j de vitamine K<sub>1</sub> pendant 6 semaines chez des femmes ménopausées n'a pas eu d'effet sur les marqueurs de résorption osseuse, bien que les concentrations sériques en ostéocalcine carboxylée ait été augmentées. De plus, une étude randomisée en double

<sup>2</sup> L'INR ou *International normalized ratio* est un test qui mesure le temps de coagulation d'un malade par rapport à celui d'un témoin (chez le sujet sain, l'INR).

<sup>3</sup> EPIDOS : Epidémiologie de l'ostéoporose

aveugle n'a pas montré d'effet sur l'os d'un apport de 500 µg/j de vitamine K<sub>1</sub> à des femmes et hommes de 60-80 ans pendant 3 ans (Booth *et al.*, 2008). Enfin, la supplémentation de jeunes femmes sportives à la dose de 10 mg/jour de vitamine K<sub>1</sub> pendant 2 ans n'améliore pas le statut osseux (Braam *et al.*, 2003b).

A l'heure actuelle, les résultats des études ne sont donc pas concordants pour démontrer un effet bénéfique sur l'os d'un enrichissement en vitamine K dans la population générale.

**Conclusion et recommandations :**

L'Afssa estime qu'il n'existe pas actuellement de données suffisantes démontrant un effet bénéfique sur le squelette d'un enrichissement en vitamine K pour la population générale.

D'autre part, bien qu'une limite de sécurité (upper tolerable level) ne puisse pas être définie pour la population générale, la prévalence élevée de sujets suivant un traitement anticoagulant par AVK justifie une extrême prudence quant à l'enrichissement des aliments courants en vitamine K.

L'Afssa rejette en conséquence la possibilité d'un enrichissement des aliments courants en vitamine K car il fait courir un risque très difficilement maîtrisable chez les individus sous AVK.

Par ailleurs, l'Afssa maintient la dose maximale de 25µg/j pour les compléments alimentaires, dose qui apparaît ne pas entraîner de risque pour la population sous AVK, et maintient le rejet de l'utilisation de doses supérieures, même encadrées par un étiquetage qui dissuaderait les personnes sous AVK de consommer ces compléments alimentaires.

**Principales références bibliographiques :**

Bolton-Smith, McMurdo, Paterson *et al.* (2007) Two-year randomized controlled trial of vitamin K<sub>1</sub> (phylloquinone) and vitamin D<sub>3</sub> plus calcium on the bone health of older women *J Bone Miner Res* 22, 509-19.

Booth, Broe, Gagnon *et al.* (2003) Vitamin K intake and bone mineral density in women and men *Am J Clin Nutr* 77, 512-6.

Booth, Dallal, Shea *et al.* (2008) Effect of vitamin K supplementation on bone loss in elderly men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 93, 1217-23.

Braam, Knapen, Geusen *et al.* (2003a) Vitamin K1 supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age *Calcif Tissue Int* 73, 21-6.

Braam, Knapen, Geusen *et al.* (2003b) Factors affecting bone loss in female endurance athletes: a two year follow up study *Am J Sports Med* 31, 889-95.

Bügel, Sørensen, Hels, Kristensen *et al.* (2007) Effect of phylloquinone supplementation on biochemical markers of vitamin K status and bone turnover in postmenopausal women. *Br J Nutr.* 97, 373-80.

Bügel (2008) Vitamin K and bone health in adult humans. *Vitam Horm.* 78, 393-416. Review.

Cockayne, Adamson, Lanham-New *et al.* (2006) Vitamin K and the prevention of fractures : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials *Arch Intern Med* 166, 1256-61.

Feskanich, Weber, Willett *et al.* (1999) Vitamin K intake and hip fractures in women : a prospective study *Am J Clin Nutr* 69, 74-79.

Pearson (2007) Bone health and osteoporosis : the role of vitamin K and potential antagonism by anticoagulants *Nutr Clin Pract* 22, 517-544.

Schurgers, Shearer, Hamulyak *et al.* (2004) Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects, *Blood*, 104 : 2682-9.

SCF, 2003. Opinion of the scientific Committee on food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin K. SCF/CS/NUT/UPPLEV/32 Final.  
[http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out196\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out196_en.pdf)

van Summeren, van Coeverden, Schurgers *et al.* (2008) Vitamin K status is associated with childhood bone mineral content *Br J Nutr* Feb 18, 1-7. (sous presse)

Vermeer, Jie, Knapen (1995) Role of vitamin K in bone metabolism *Ann Rev Nutr*, 15, 1-22.

Vergnaud, Garnero meunier, *et al.* (1997) Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women : the EPIDOS Study *J Clin Endocrinol Metab* 82, 719-724.

**Mots clés :** vitamine K, anticoagulants

**La Directrice Générale**

**Pascale BRIAND**