

**Résistances acquises aux anti-Vitamines K,  
mauvais équilibre sous anticoagulants oraux :**

**Rôle des apports alimentaires en Vitamine K**

**Bruno Tribout<sup>1</sup>, Florence Lenoir<sup>1</sup>, Valérie Gras<sup>2</sup>, Corinne Rumpala<sup>3</sup>, Michel Andrejak<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Médecine Vasculaire, <sup>2</sup>Pharmacologie Clinique et <sup>3</sup>Nutrition

Hôpital Sud, CHU AMIENS

80054 AMIENS CEDEX 01

Titre haut de page : Interaction AVK – Vit K

**Tirés à part :**

Pr Andréjak, service de pharmacologie clinique, Hôpital Sud, CHU Amiens,

80054 AMIENS CEDEX 01

## **Résumé**

### **Résistances acquises aux anti-Vitamines K, mauvais équilibre sous anticoagulants oraux : Rôle des apports alimentaires en Vitamine K**

Vingt à 25 % des patients sous AVK sont mal équilibrés du fait d'une observance insuffisante, d'interactions médicamenteuses, de pathologie intercurrente ou d'apports alimentaires fluctuants en Vit K. Des apports en Vit K  $\geq 250 \mu\text{g/j}$  induisent une résistance relative aux AVK avec la nécessité de posologies plus importantes pour maintenir un INR thérapeutique. Un régime carencé, stabilisé en Vit K apportant 20 – 40  $\mu\text{g/j}$  restaure un équilibre chez les patients auparavant déséquilibrés sous AVK. Les aliments riches en Vit K1 (phylloquinone) sont les légumes feuilles (bette, épinards, choux frisé, salade), les herbes aromatiques, les légumes crucifères (brocoli, choux de Bruxelles), les huiles végétales (soja, colza, olive) et les produits préparés avec ces huiles. Les aliments riches en Vit K2 (ménaquinones) sont les foies de ruminants, les fromages fermentés. Les apports journaliers recommandés en Vit K sont de 1  $\mu\text{g/kg/j}$ . Des apports  $< 110 \mu\text{g/j}$  majorent le risque de fracture de hanche ostéoporotique. Nous recommandons par conséquent un apport constant, stabilisé en Vit K minimal de 1  $\mu\text{g/kg/j}$  ou de 110  $\mu\text{g/j}$  et maximal de 250  $\mu\text{g/j}$ . Un régime restreint, carencé de 20 – 40  $\mu\text{g/j}$  n'est indiqué qu'après échec de la stratégie précédente.

**Mots clés : vitamine K, anticoagulants oraux, résistance, table d'aliments**

## **Acquired resistance to oral anticoagulants, management of poorly controlled anticoagulated patients : impact of dietary vitamin K intake**

About 20 – 25 % of patients treated with oral anticoagulant are poorly controlled, mainly because of poor compliance, drug interaction, intercurrent disease or dietary changes or inconsistencies in vitamin K intake. High vitamin K intake  $\geq 250 \mu\text{g/j}$  induce warfarin resistance resulting in increased warfarin dose requirements to maintain therapeutic INR levels. Vitamin K depleted, constant diet 20 – 40  $\mu\text{g/j}$  restore equilibrium in previously poorly anticoagulated patients. Principal vitamin K1-(phylloquinone)-rich nutrients are green leafy vegetables (chard, spinach, kale, green salad), herbs, cruciferous vegetables (broccoli, brussel sprouts), plant oils (soyabean, rapessed, olive) and prepared foods containing these oils. Vitamin K2(menaquinones)-rich nutrients are cow liver, fermented cheese. The recommended dietary allowances for Vit K is 1  $\mu\text{g/kg/j}$ . Daily intake  $< 110 \mu\text{g/j}$  increase the risk of osteoporotic hip fracture. Therefore we advocate to consume a constant stabilized intake in Vit K within a minimal level at 1  $\mu\text{g/kg/j}$  or 110  $\mu\text{g/j}$  and a maximal level at 250  $\mu\text{g/j}$ . A vitamin K depleted constant diet 20 – 40  $\mu\text{g/j}$  is only indicated if previous strategy is unsuccessful.

## Introduction

On estime que 20 à 25 % des patients sous AVK sont **mal équilibrés sous anticoagulants** oraux du fait des raisons suivantes (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7) :

- coopération et adhésion (*compliance*, observance) insuffisantes au traitement (6, 7);
- interactions médicamenteuses;
- pathologie intercurrente : fièvre, diarrhée, vomissements ...
- modification, fluctuations ou inconstance des apports en vitamine K.

Les **résistances aux AVK** s'observent chez des patients qui nécessitent de fortes doses d'AVK supérieures aux doses usuelles (en pratique doubles des doses habituelles) pour maintenir l'INR dans la zone thérapeutique désirée. Plusieurs causes peuvent être rencontrées (4, 5, 8, 9, 10) :

- coopération et adhésion (*compliance*, observance) insuffisantes au traitement (6, 7);
- INR non valide du fait de problèmes pré-analytiques (prélèvement non fait au laboratoire, acheminement) ou non applicable (anticoagulant circulant lupique) (5);
- interactions médicamenteuses en particulier par induction enzymatique;
- apports alimentaires importants en Vit K;
- hypothyroïdie, hyperlipidémie, hypercholestérolémie;
- œdème, syndrome néphrotique;
- malabsorption de l'AVK;
- résistance génétique aux AVK de survenue exceptionnelle.

Dans les médicaments disponibles en France, les **interactions médicamenteuses** avec les AVK cliniquement significatives, susceptibles d'induire une résistance aux AVK, associent (4, 11, 12) :

- la vitamine K (4, 11, 12);
- le sucralfate (4, 11, 12)

- la cholestyramine (4, 11, 12);
- l'alcoolisme chronique (consommation alcool d'environ 250g/jour d'une durée supérieure à 3 mois) (4, 11);
- les anticonvulsivants : phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine (4, 11, 12);
- des antibiotiques : griséofulvine, rifampicine (4, 11, 12);
- l'aminoglutéthimide (Orimétène®)(11);
- un anxiolytique, le chlordiazepoxide (Librax®) (11, 12).

On n'accorde pas assez d'importance dans la littérature aux apports alimentaires en Vit K (4). De plus la plupart des listes d'aliments riches en vitamine K sont incomplètes ou erronées. **L'objectif de cette mise au point** est de prouver le rôle des apports alimentaires en Vit K dans la survenue de déséquilibres ou de résistances aux AVK et de fournir une table complète et validée des aliments riches en Vit K.

## **Habitudes, style de vie et traitement AVK**

### **Concordance de posologie d'AVK au sein des couples**

A la clinique d'anticoagulation d'Utrecht, le suivi (octobre 93 à mai 94) de couples –tous deux sous AVK– comparé à des contrôles appariés en âge, sexe et INR cible, montre qu'il existe une corrélation linéaire significative entre époux de la posologie de phenprocoumon ( $r = 0,57$  ;  $p = 0,0008$  ;  $n=33$  couples) non retrouvée chez les contrôles. Ce résultat suggère que les facteurs d'environnement, en particulier les apports alimentaires en Vit K, sont plus importants en terme de besoins individuels en AVK que ce qui est habituellement supposé.(13)

### **Variation saisonnière de l'effet anticoagulant des AVK**

Chez 382 patients sous acénocoumarol depuis au moins 5 ans, le suivi rétrospectif sur 5 ans (1987 – 1991) à la clinique d'anticoagulation de Parme révèle, sur 25 864 INR soit 421 INR/mois, une diminution significative ( $p = 0,018$ ) de l'INR moyen/saison obtenu au

printemps (2,9 ; IC 95% [2,85 – 3]) et en été (2,9 ; [2,85 – 3]) comparé à l'INR moyen/saison obtenu en automne (3,1 ; IC 95% [3 – 3,2]) et en hiver (3,1 ; [3 – 3,2]), alors que la dose moyenne/saison d'AVK ne varie pas. Cette observation est rapprochée du fait que davantage de légumes (source potentielle de Vit K) sont vendus en été et au printemps à Parme (14).

## **Impact d'apports alimentaires ou pharmacologiques en Vit K sur l'effet anticoagulant des AVK**

### **Effets d'apports alimentaires aigus importants en Vit K1 sur l'effet anticoagulant des AVK**

L'apport alimentaire de 1000 µg de Vit K1 / jour (sous forme de 300 g d'épinards ou 400 g de brocolis ou 400 g de choux de Bruxelles ou 750 g de laitue) induit une interférence avec la warfarine, responsable de TP infrathérapeutiques, d'autant plus fréquente chez les patients que l'apport est prolongé (Tableau 1). L'apport alimentaire en Vit K doit par conséquent être considéré comme un facteur important d'instabilité sous AVK (15).

### **Neutralisation de l'effet anticoagulant des AVK par de faibles doses pharmacologiques de Vit K**

La neutralisation des AVK par une *faible dose intraveineuse de Vit K* fut étudiée chez 31 patients avec INR > 5, sans hémorragie ni insuffisance hépato-cellulaire, dont la warfarine est arrêtée jusqu'au retour à un INR dans l'intervalle thérapeutique (minimum 24 h). L'administration intraveineuse de 1000 µg de Vit K1 chez 10 patients permet d'obtenir à 24h un INR entre 2 et 3 chez 80% et un INR < 2 chez 50% des patients. L'administration de 500 µg IV chez 21 patients permet d'obtenir à 24h un INR entre 2 et 3 chez 62% et aucun INR < 2 n'est observé (16).

L'effet neutralisant d'une *faible dose per os de Vit K* fut analysé chez 62 patients avec INR entre 4,5 et 9,5, sans hémorragie ni haut risque hémorragique, dont la warfarine est arrêtée jusqu'au retour à un INR dans l'intervalle thérapeutique. Après l'administration per os de 1000

$\mu\text{g}$  de Vit K1, les INR moyens observés après 16 h et aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> jours sont respectivement à 2,9 [IC 95% : 2,5 – 3,2], 2,2 [1,9 – 2,5], 2,1 [1,8 – 2,4] contre un INR moyen initial à 5,8 [5,5 – 6,1]. L'obtention d'un INR dans l'intervalle thérapeutique après Vit K1 per os permet la reprise de la warfarine dès le 1<sup>er</sup> jour chez 59 % (37/63) des patients (17).

Une neutralisation efficace de l'effet anticoagulant des AVK est possible par de faibles doses de Vit K1 administrées aux doses de 500  $\mu\text{g}$  par voie intraveineuse ou de 1000  $\mu\text{g}$  per os. La réduction de l'INR survient plus rapidement que si l'AVK est simplement arrêté (3, 16, 17).

### **Impact des apports alimentaires en Vit K1 sur la sensibilité aux AVK**

Chez 50 patients consécutifs débutant un traitement par warfarine à Tel-Aviv, une enquête diététique basée sur des journaux alimentaires d'une semaine fut réalisée à 2 et 8 semaines de traitement AVK. Des **apports importants en Vit K1**, définis par des apports  $\geq 250 \mu\text{g}/\text{j}$  (consommés sous forme d'épinards 50g/j, de brocolis 100g/j, de laitue 200g/j ou de chou 200g/j), furent constatés chez (18/50) 36 % des patients. Une **résistance relative à la warfarine** fut retrouvée chez (16/50) 32 % des patients soit (16/18) 89 % des patients ayant des apports importants en Vit K. La résistance aux AVK fut évaluée par l'index de Sensibilité à la Warfarine (ISW) à 8 semaines de traitement qui se définit par le rapport [valeur finale d'INR/dose finale Warfarine ( $\text{mg}/\text{j}/\text{m}^2$ )]. Cet index (valeur d'ISW à 1,1) présente une sensibilité correcte (89 %) pour dépister les apports importants en Vit K1 mais une faible spécificité (53 %) puisqu'il est influencé par les autres causes de résistance revues dans l'introduction. Les apports importants en Vit K1  $\geq 250 \mu\text{g}/\text{j}$  ainsi que les Index de Sensibilité à la Warfarine  $\leq 1$  s'associent chez les patients à des besoins individuels plus importants en AVK tant à la phase initiale du traitement que pour la posologie d'entretien (Tableau 2)(18).

### **Régime stabilisé, carencé en Vit K1 et patients mal équilibrés sous AVK**

L'effet d'un régime stabilisé à 20 - 40  $\mu\text{g}/\text{j}$ , carencé en Vit K (apport inférieur à la moitié des apports journaliers recommandés (19)) fut évalué à Cagliari chez 20 patients mal équilibrés

sous acénocoumarol depuis au moins 1 an. L'équilibre insuffisant était défini par la nécessité de réaliser plus de 20 INR/an en l'absence d'autre cause de déséquilibre que les apports alimentaires en Vit K1 (voir introduction). Le régime pauvre en Vit K1 prescrit pendant 2 mois induit une augmentation significative du pourcentage des INR dans l'intervalle thérapeutique par rapport au régime libre en Vit K1 pendant les 2 mois précédents (84 % *versus* 53% ; différence = -31% IC 95% [17 – 45%] ;  $p = 0,0002$ ). (Tableau 3) Ces résultats suggèrent qu'un régime contrôlé, carencé en Vit K1 peut être prescrit aux patients difficilement équilibrés sous AVK. (1, 2, 4)

### **Apports alimentaires en Vit K1 et risque de fracture de hanche**

Dans l'étude prospective de cohorte, la *Framingham Heart Study*, 335 hommes et 553 femmes d'âge moyen 75 ans furent suivis de 1988 à 1995 pour l'incidence des fractures de hanche. Il fut mis en évidence une association entre les apports en Vit K1, évalués par un questionnaire en 1988-1989, et le risque relatif de fracture de hanche. Les sujets avec des apports en Vit K1 au 4<sup>ème</sup> quartile (médiane : 254 µg/j) *versus* des apports au 1<sup>er</sup> quartile (médiane : 56 µg/j) ont un risque relatif ajusté de fracture de hanche à 0,35 [IC 95 % : 0,13 – 0,94]. Par contre aucune association n'est retrouvée entre ostéodensitométrie et apports en Vit K1. De faibles apports alimentaires en Vit K1 (médiane 56 µg/j) sont associés à une incidence accrue de fracture de hanches dans une cohorte mixte âgée (20).

L'étude prospective de cohorte, la *Nurses' Health Study Cohort*, porte sur 72 327 femmes âgées de 38 à 63 ans. Les apports en Vit K1 furent évalués par un questionnaire en 1984. Durant le suivi de 10 ans furent recensées 270 fractures de hanche survenues au décours d'un traumatisme modéré. Les femmes ayant des apports en Vit K1 dans les 2-5<sup>ème</sup> quintiles ( $\geq 109$  µg/j) *versus* les femmes ayant des apports dans le 1<sup>er</sup> quintile ( $< 109$  µg/j) ont un risque relatif de fracture de hanche ajusté à 0,70 [IC 95 % : 0,53 – 0,93]. L'ajustement pour l'analyse multivariée prenait en compte l'âge, les apports en calcium, en Vit D, en protéines, en alcool,

en caféine, le BMI, la ménopause et le traitement hormonal substitutif, le tabac, l'activité physique. Le risque relatif de fracture de hanche (RR = 0,55 ; IC 95 % : 0,40 – 0,78) est aussi inversement associé à la consommation de laitue [ > 227g/jour] *versus* [ < 227g/semaine] qui réalise la principale source d'apports en Vit K1 dans cette cohorte. Il existe une association inverse entre les apports en Vit K1 et le risque de fracture de hanche chez la femme avec un **effet seuil à 109 µg/j d'apports en Vit K1**, en dessous duquel le risque de fracture de hanche augmente (21). Si l'association entre apports en Vit K1 et risque de fracture de hanche paraît bien établie, l'association entre la prise d'antivitamine K au long cours et le risque d'ostéoporose demeure controversée (22).

## **Les vitamines K1 (phylloquinone) et K2 (ménaquinones)**

La **vitamine K1 ou phylloquinone** est synthétisée par des plantes où elle constitue un élément du photosystème I et comporte une chaîne latérale phytyle comme la chlorophylle. La vit K1 est fermement fixée au chloroplaste et seulement libérée par cuisson ou mastication (23, 24, 25, 26).

### **Variation du contenu et de la distribution en vitamine K1 des plantes**

Le contenu en Vit K1 varie selon: le stade de maturation ou de développement, le degré de pigmentation verte (contenu en chlorophylle), la saison (contenu en été > hiver), la fraîcheur, le climat, la fertilité du sol, les conditions de croissance, le site géographique (23, 24, 27, 28, 29, 30).

La distribution de la Vit K1 au sein de la même plante varie selon les différents tissus (23, 24):

- feuilles externes > feuilles internes (24, 27),
- peau, pelure, épiluchure > chair, racine, bulbe-oignon, tubercule, jus de fruits (28)

Graines et farines de céréales sont pauvres en Vit K1 (28)

Les **vitamines K2 ou ménaquinones** constituent une famille comportant une chaîne latérale formées d'unités isoprényles répétitives en nombre variable et sont synthétisées par les bactéries et les animaux. (23, 24, 25, 26, 31)

### **Propriétés physico-chimiques des vitamines K1 et K2**

Les vitamines K1 et K2 sont insolubles dans l'eau mais sont solubles dans l'alcool, les solvants des graisses ou les huiles. Les vitamines K sont thermostables jusqu'à 120°C mais sont photosensibles (26). L'exposition des aliments à 190°C pendant 40 mn induit une perte maximale de Vit K1 de 15 % (32). L'exposition d'huiles riches en Vit K1, contenues dans des flacons en verre transparent, à la lumière fluorescente pendant 10 jours ou à la lumière du jour pendant 2 jours aboutit à la perte de 90% de la Vit K1. La Vit K1 est protégée si ces huiles sont contenues dans un flacon teinté (ambré) ou opaque. (23, 32). Les vit K sont stables lors de la cuisson (ébullition, vapeur, micro-ondes), de l'irradiation- $\gamma$ , du séchage ou de la congélation des aliments (28, 29, 30).

### **Biodisponibilité de la Vit K1 contenues dans les aliments**

La biodisponibilité de 1000  $\mu\text{g}$  de Vit K1 apportée sous forme d'épinards représente seulement 4% de la biodisponibilité de la Vit K1 pure. L'ajout de graisse sous forme de beurre (faible source de Vit K1) au repas test augmente la biodisponibilité à 13 % (31). La biodisponibilité de la Vit K1 apportée sous forme de brocolis ou sous la forme d'une huile de maïs enrichie artificiellement en Vit K1 n'est pas significativement différente lorsqu'ils sont ajoutés aux repas d'une diète mixte comportant 25% de graisses. Cependant la biodisponibilité des brocolis est plus importante que celle des épinards (33). Les données concernant la biodisponibilité de la Vit K1 contenue dans les aliments sont encore parcellaires.

### **Stockage et métabolisme hépatique de la Vit K1**

Les réserves hépatiques en Vit K1 sont très labiles si bien que dans des conditions de régime très carencé ces provisions peuvent être réduites de 75 % après seulement 3 jours d'un tel

régime. La Vit K1 subit un catabolisme important au niveau du foie ce qui explique le turnover rapide et la déplétion rapide des réserves hépatiques en cas de carence d'apport. Il semble que 60 à 70 % de la Vit K1 absorbée à chaque repas soit finalement perdue par excrétion ce qui implique que les réserves de l'organisme en Vit K1 doivent être en permanence réapprovisionnées (23).

### **Méthodes de dosage validées du contenu des aliments en Vit K**

Auparavant la mesure du contenu en Vit K des aliments faisait appel à une détermination indirecte dénommée "curative chick bioassay". Cette méthode est basée sur la dose minimale d'aliment maintenant normale, au bout d'un mois, la coagulation de poussins rendus préalablement carencés en Vit K par une alimentation dépourvue de Vit K pendant 10 jours (34, 35). La détermination directe par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) constitue désormais le *Gold Standard* (28, 36). Les valeurs obtenues en HPLC sont plus basses qu'avec le chick bioassay en particulier pour les produits animaux y compris le foie, les œufs entiers (31).

### **Table d'aliments riches en Vit K1 et en Vit K2**

#### **Méthodologie de la table proposée** (tableaux 4 et 5)

Cette table est issue de la compilation des données du contenu en Vit K des aliments, établies grâce à des dosages de la Vit K en HPLC, disponibles aux Etats Unis (27, 31, 32, 37, 38, 39), en Grande Bretagne (23, 24), en Autriche (40), en Finlande (29, 41), en Hollande (42). Pour l'Allemagne (43) la méthode de dosage de la Vit K1 n'est pas précisée. Les valeurs de chaque aliment sont exprimées en médiane, 10<sup>ème</sup> et 90<sup>ème</sup> percentile des valeurs recensées dans la littérature. La diffusion de ces données dans le domaine médical fut limitée du fait que ces publications ne sont pas pour la plupart référencées dans la banque de données Medline. Enfin nous ne disposons toujours pas d'une évaluation du contenu en Vit K des aliments consommés en France qui tienne compte de nos particularités, en particulier nos fromages fermentés.

## **Validation des tables**

Les tables américaines permirent la mise au point d'un régime très pauvre en Vit K1 (10 µg/j) susceptible de créer un état de carence infraclinique démontré biologiquement chez le volontaire sain (44). La précision des tables américaines concernant les apports en Vit K1 fut validée par une analyse directe en HPLC de diètes journalières apportant 10, 100 et 400 µg de Vit K1. Cette précision est nécessaire du fait de la reconnaissance de l'interaction entre apports en Vit K et traitement AVK (45).

Les **aliments riches en Vit K1 ( $\geq 10 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ )** (Tableau 4) sont par ordre décroissant:

- les légumes verts feuilles à feuilles sombres (bette, épinards, choux frisé) et les herbes aromatiques (persil),
- les légumes verts feuilles à feuilles pâles (laitue), et les légumes crucifères (brocoli, choux de Bruxelles),
- les huiles végétales (soja, colza, olive) et les produits dérivés préparés avec ces huiles : margarine, mayonnaise, assaisonnement, gâteaux, plats préparés. Les levures ne contiennent pas de Vit K1 (23, 24, 27, 30, 31, 39).

Les **aliments pauvres en Vit K1 ( $< 10 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ )** sont les légumes racines (pommes de terre, radis, oignons), la chair des fruits, les céréales, les jus de fruits et les autres boissons, les poissons, les viandes, les produits laitiers (23, 30, 31, 36, 39). Les feuilles de thé et le café contiennent des quantités appréciables de Vit K1 mais leurs infusions en sont dépourvues (38). Certains aliments consommés en grande quantité, comme des tomates et leurs dérivés ou des carottes, peuvent réaliser un apport significatif en Vit K1 (31).

Les **aliments riches en Vit K2** (tableau 5) sont les foies de ruminants, les fromages et le natto (soja fermenté) (23, 25, 31, 42).

## **Listes erronées d'aliments riches en Vit K**

### *Erreurs jusqu'en 1994*

Les valeurs de contenu en Vit K sont jusque là basées sur les déterminations indirectes semiquantitatives du chick bioassay. Les données erronées portent sur le thé vert, le café, le porc (bacon), le gras de bœuf, le beurre, les œufs, le blé et l'avoine(34, 35, 36). Les tables fiables américaines apparaissent en 1994 (37)

### ***Erreurs jusqu'en 2001***

Pourtant la plupart des documents francophones récents, utilisables par les prescripteurs comme par les patients, demeurent entachés d'erreurs ou d'oublis en particulier concernant la richesse des huiles végétales. Citons en particulier :

- Le guide sur le traitement anticoagulant par voie orale rédigé par la Fédération Italienne des Cliniques d'Anticoagulant en 1998 : beurre, œufs, thon (4).
- La 5<sup>ème</sup> édition de l'Abrégé de Diététique et Nutrition de M Apfelbaum en 1999 (46) : poisson, foie.
- Le carnet de traitement anticoagulant de la Fédération Française de Cardiologie (47) : foie, thé vert.
- Les fiches du Dictionnaire Vidal 2001 concernant les différents anticoagulants oraux : carottes, abats, céréales.
- La 3<sup>ème</sup> édition des recommandations du GEHT concernant l'utilisation des antivitamines K en 2000 (5) : foie.
- La fiche de transparence des antivitamines K de l' AFSSAPS en 2001 (10) : abats, carottes, foie, tomates (10).

En fait un seul document partiellement exact est disponible par les patients (48).

## **Prescription diététique d'apports en Vit K chez les patients sous AVK**

Les **objectifs d'une prescription diététique d'apports en Vit K** chez des patients sous traitement anticoagulant oral sont d'aider à maintenir l'INR dans l'intervalle thérapeutique tout

en apportant les apports journaliers recommandés pour l'ensemble des nutriments sans restreindre le style de vie de patient plus que nécessaire (3, 49)

Les apports en Vit K, lorsque le traitement AVK est instauré et la dose établie, devraient s'approcher le plus possible des apports habituels du patient, en particulier lorsque le patient est hospitalisé (49).

### **Intérêt de l'estimation des apports alimentaires en Vit K**

Une estimation des apports alimentaires en Vit K est utile dans les circonstances suivantes :

- à l'initiation du traitement AVK,
- à tout moment où le patient désire ou nécessite une modification de sa diète habituelle qui peut modifier ses apports en Vit K,
- en cas de déséquilibre ou de résistance aux AVK en l'absence d'autre cause (voir introduction) (49).

Quand une interaction AVK et apports en Vit K est suspectée, la consommation irrégulière, inconstante de légumes verts est souvent la cause des fluctuations du statut en Vit K. En l'absence de modification évidente des apports en légumes verts, il convient de réaliser un *journal alimentaire* d'une semaine afin d'identifier les fluctuations de l'apport en Vit K avec une attention particulière pour le type d'huile utilisée dans les plats préparés (30).

### **Apports moyens journaliers constatés en Vit K et apports journaliers recommandés**

Les *apports journaliers recommandés* en Vit K établis en 1989 par le *National Research Council* sont de 1 µg/kg/j (19, 36, 49) soit 80 µg/j chez l'homme et 65 µg/j chez la femme (25, 30, 34, 45, 50).

Les *apports moyens journaliers en Vit K1 chez l'adulte* varient selon l'âge. Les adultes jeunes (< 45 ans) ont des apports de 60 à 110 µg/j pouvant donc être inférieurs aux apports journaliers recommandés de 1 µg/kg/j (19). Par contre les adultes plus âgés (> 55ans) ont des apports de 80 à 210 µg/j (31).

Une *carence infraclinique en Vit K est fréquente chez les patients hospitalisés (> 30 %)*.

Chez 27 patients sans insuffisance hépato-cellulaire hospitalisés à Boston, une carence infraclinique en Vit K peut être biologiquement détectée chez 51 % des patients [IC 95 % : 31 – 70%]. La malnutrition caloro-protéique ne permet pas de prédire cette carence (51).

Puisqu'il n'existe pratiquement aucun stockage de Vit K, il est très important d'avoir des apports alimentaires journaliers adéquats ; c'est aussi pourquoi les carences infracliniques sont courantes (23, 25).

### **Variabilité, stabilisation des apports alimentaires en Vit K**

De toutes les vitamines liposolubles, la Vit K présente chez 34 volontaires sains la plus importante *variabilité intra-individuelle* dans ses apports alimentaires et ses concentrations plasmatiques correspondantes (30, 52). Les apports en légumes verts, qui constituent la contribution la plus importante en Vit K, ne sont pas consommés avec régularité tous les jours. Le statut en Vit K est en partie déterminé par les apports récents et les concentrations plasmatiques en Vit K1 peuvent être stabilisés en fournissant un apport constant en Vit K (3, 44). En cas de traitement anticoagulant oral, des *apports constants, stabilisés en Vit K* sont préférables à des apports restreints, carencés en Vit K en (3, 30) C'est pourquoi les recommandations pour un patient sous AVK de consommer un apport constant, stabilisé en Vit K représentent un défi pour le patient et pour le prescripteur (30).

### **Niveau d'apport alimentaire optimal en Vit K en cas de traitement par AVK**

Une résistance relative aux AVK apparaît en cas d'apports en Vit K1  $\geq 250 \mu\text{g/j}$  (18). Un équilibre sous AVK est obtenu sous régime stabilisé, carencé apportant 20 - 40  $\mu\text{g/j}$  de Vit K1 (1, 2). Mais les apports en Vit K1 sont associés au risque relatif de fracture de hanche dans la *Nurses' Health Study Cohort* avec un effet seuil et l'absence de risque avec des apports en Vit K1  $\geq 109 \mu\text{g/j}$  (21). Enfin les Apports Journaliers Recommandés en Vit K sont de 1 $\mu\text{g/kg/j}$  soit 80  $\mu\text{g/j}$  chez l'homme et 65  $\mu\text{g/j}$  chez la femme (*National Research Council 1989* (19)).

Par conséquent nous recommandons, chez le patient sous AVK, un apport constant, stabilisé en Vit K minimal de 1 µg/kg/j ou de 110 µg/j et maximal de 250 µg/j. Un régime restreint, carencé de 20 – 40 µg/j n'est indiqué qu'après échec de la stratégie précédente.

## Références

1. Marongiu F, Sorano GG, Conti M et al. Known vitamin K intake and management of poorly controlled oral anticoagulant therapy. *Lancet* 1992;340:545-546.
2. Sorano GG, Biondi G, Conti M, Mameli G, Licheri D, Marongiu F. Controlled vitamin K content diet for improving the management of poorly controlled anticoagulated patients : a clinical practice proposal. *Haemostasis* 1993;23:77-82.
3. Booth SL, Charnley JM, Sadowski JA, Saltzman E, Bovill EG, Cushman M. Dietary vitamin K1 and stability of oral anticoagulation : proposal of a diet with constant vitamin K1 content. *Thromb Haemost* 1997;77:504-509.
4. Fédération italienne des cliniques d'anticoagulant. Guide sur le traitement anticoagulant par voie orale (1<sup>ère</sup> partie)(traduction française). *Sang Thromb Vaiss* 1998;10:291-313.
5. Schved JF, de Moerloose P, Jude B, Toulon P. Recommandations du Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose, 3<sup>ème</sup> édition : Utilisation des antivitamines K en pratique médicale courante. *Sang Thromb Vaiss* 2000;12:26-39.
6. Kumar S, Haigh JRM, Rhodes LE et al. Poor compliance is a major factor in unstable outpatient control of anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1989;62:729-732.
7. Arnsten JH, Gelfand JM, Singer DE. Determinants of compliance with anticoagulation : a case-control study. *Am J Med* 1997;103:11-17.
8. Hulse ML. Warfarin resistance : diagnosis and therapeutic alternatives. *Pharmacotherapy* 1996;16:1009-1017.
9. DuPont Pharma Coumadin® 1999. disponible à : <http://www.coumadin.com>
10. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé AFSSAPS. Fiche de transparence : antivitamine K. *Presse Med* 2001;30:325-332.
11. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001;119:8S-21S.
12. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med* 1994;121:676-683.
13. van Haeften TW, de Vries J, Sixma JJ. Concordance of phenprocoumon dosage in married couples. *BMJ* 1997;314:1386.

14. Manotti C, Quintavalla R, Pattacini C, Pini M. Seasonal variation of oral anticoagulant effect. *Thromb Haemost* 1994;71:802-803.
15. Pedersen FM, Hamberg O, Hess K, Ovesen L. The effect of dietary vitamin K on warfarin-induced anticoagulation. *J Intern Med* 1991;229:517-520.
16. Shetty HG, Backhouse G, Bentley DP, Routledge PA. Effective reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with low dose vitamin K1. *Thromb Haemost* 1992;67:13-15.
17. Crowther MA, Donovan D, Harrison L, McGinnis J, Ginsberg J. Low dose oral vitamin K reliably reverses over-anticoagulation due to warfarin. *Thromb Haemost* 1998;79:1116-1118.
18. Lubetsky A, Dekel-Stern E, Chetrit A, Lubin F, Halkin H. Vitamin K intake and sensitivity to warfarin in patients consuming regular diets. *Thromb Haemost* 1999;81:396-399.
19. National Research Council. Food and Nutrition Board. *Recommended Dietary Allowances*. 10<sup>th</sup> ed. National Academy Press, Washington, DC; 1989.
20. Booth SL, Tucker KL, Chen H et al. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1201-1208.
21. 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* 1999;69:74-79.
22. Booth SL, Mayer J. Warfarin use and fracture risk. *Nutr Rev* 2000;58:20-22.
23. Shearer MJ, Bach A, Kohlmeier M. Chemistry, nutritional sources, tissue distribution and metabolism of vitamin K with special reference to bone health. *J Nutr* 1996;126(4 Suppl):1181S-1186S.
24. Bolton-Smith C, Price RJ, Fenton ST, Harrington DJ, Shearer MJ. Compilation of a provisional database for the phylloquinone (vitamin K1) content of foods. *Br J Nutr* 2000;83:389-399.
25. Kohlmeier M. Vitamin K. In : Sadler MJ, Strain JJ, Caballero B Editors, *Encyclopedia of human nutrition*. Academic Press, San Diego, 1999, pp 1926-1935.
26. Moussa F. Vitamine K. In : Le Moël G, Saverot-Dauvergne A, Gousson T, Guéant JL éditeurs, *Le statut vitaminique : physiopathologie, exploration biologique et intérêt clinique*. Editions Médicales Internationales, Cachan, 1998, pp137-174.
27. Ferland G, Sadowski JA. Vitamin K1 (phylloquinone) content of edible oils : effects of plant maturation and geographical growth location. *J Agric Food Chem* 1992;40:1874-1877.

28. Booth SL, Sadowski JA, Weihrauch JL, Ferland G. Vitamin K1 (phylloquinone) content of foods : a provisionnal table. *Journal of Food Composition and Analysis* 1993;6:109-120.
29. Koivu TJ, Piironen VI, Henttonen SK, Mattila PH. Determination of phylloquinone in vegetables, fruits, and berries by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Agric Food Chem* 1997;45:4644-4649
30. Booth SL, Centurelli MA. Vitamin K : a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. *Nutr Rev* 1999;57:288-296.
31. Booth SL, Suttie JW. Dietary intake and adequacy of vitamin K1. *J Nutr* 1998;128:785-788.
32. Ferland G, Sadowski JA. Vitamin K1 (phylloquinone) content of edible oils : effects of heating and light exposure. *J Agric Food Chem* 1992;40:1869-1873.
33. Booth SL, O'Brien-Morse ME, Dallal GE, Davidson KW, Gundberg CM. Response of vitamin K status to different intakes and sources of phylloquinone-rich foods : comparison of younger and older adults. *Am J Clin Nutr* 1999;70:368-377.
34. Ensminger AH, Ensminger ME, Konlande JE, Robson JRK Editors, *Foods & Nutrition Encyclopedia 2<sup>nd</sup> edition*. CRC Press, Boca Raton, 1994, 2415p.
35. Olson RE. Vitamin K. In *Modern Nutrition in Health and Disease*, Vol 1, Shils ME, Olson JA Shike M Editors. Lea & Febiger, Philadelphia, 1994, pp342-358.
36. Shearer MJ. Vitamin K. *Lancet* 1995;345:229-234.
37. Weihrauch JL, Chatra AS. Provisionnal table on the vitamin K content of foods (revised February 1994). United States department of Agriculture, Agricultural Research Service, Human Nutrition Information Service, HNIS/PT-104.  
disponible à : <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/Other/pt104.pdf>.
38. Booth SL, Madabushi HT, Davidson KW, Sadowski JA. Tea and coffee brews are not dietary sources of vitamin K1 (phylloquinone). *J Am Diet Assoc* 1995;95:82-83.
39. Booth SL, Sadowski JA, Pennington JAT. Phylloquinone content of foods in the US Food and Drug Administration's total diet study. *J Agric Food Chem* 1995;43:1574-1579.
40. Jakob E, Elmadfa I. Application of a simplified HPLC assay for the determination of phylloquinone (vitamin K1) in animal and plant food items. *Food Chemistry* 1996;56:87-91.
41. Piironen V, Koivu T, Tammisalo O, Mattila P. Determination of phylloquinone in oils, margarines and butter by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Food Chemistry* 1997;59:473-480.
42. Vermeer C, Schurgers LJ. A comprehensive review of vitamines K and vitamines K antagonists. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:339-353.

43. Scherz H, Senser F éditeurs. *La composition des aliments, Tableaux des valeurs nutritives*, 5<sup>ème</sup> édition fondé par Souci SW, Fachmann W, Kraut H. Medpharm, Stuttgart, 1994, 1091p.
44. Ferland G, Sadowski JA, O'Brien ME. Dietary induced subclinical vitamin K deficiency in normal human subjects. *J Clin Invest* 1993;91:1761-1768.
45. McKeown NM, Rasmussen HM, Charnley JM, Wood RJ, Booth SL. Accuracy of phylloquinone (vitamin K1) data in 2 nutrient databases as determined by direct laboratory analysis of diets. *J Am Diet Assoc* 2000;100:1201-1204.
46. Apfelbaum M, Forrat C, Nillus P éditeurs. *Dietétique et nutrition* 5<sup>ème</sup> édition. Masson, Paris 1999.
47. Fédération Française de Cardiologie, Groupe Thrombose de la Société Française de Cardiologie, Procter & Gamble Pharmaceuticals Editeurs. *Le traitement anticoagulant*. Fédération Française de Cardiologie, Paris, 16p.
48. Gibault T. Traitement anticoagulant et alimentation. *Cœur et Santé* 2000;N°121:6-7.
49. Harris JE. Interaction of dietary factors with oral anticoagulants : review and applications. *J Am Diet Assoc* 1995;95:580-584.
50. Booth SL, Pennington JAT, Sadowski JA. Food sources and dietary intakes of vitamin K1 (phylloquinone) in the American diet : data from the FDA Total Diet Study. *J Am Diet Assoc* 1996;96:149-154.
51. Jatoi A, Lennon C, O'Brien M, Booth SL, Sadowski J, Mason JB. Protein-calorie malnutrition does not predict subtle vitamin K depletion in hospitalised patients. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:934-937.
52. Booth SL, Tucker KL, McKeown NM, Davidson KW, Dallal GE, Sadowski JA. Relationships between dietary intakes and fasting plasma concentrations of fat-soluble vitamins in humans. *J Nutr* 1997;127:587-592.