



# NATURE SCIENCES SANTÉ

DOSSIER

## LA MALADIE DU FOIE GRAS COMMENT FREINER SON ÉVOLUTION

> P. 10/18



**BACOPA MONNIERI**  
DE L'USAGE TRADITIONNEL  
À LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

> P. 04/08



**VITAMINE K**  
ET ÉQUILIBRE CALCIQUE

> P. 20/26

**VIT'ALL.+**  
Compléments alimentaires

# Immu Biotiques

Complexe de 10 souches Microbiotiques  
**pour toute la famille**

Le Bourgeon de **Noyer**,  
la Vitamine **D3** végétale et  
le **Zinc** bisglycinate viennent  
compléter la formule pour contribuer  
au bon fonctionnement du système  
immunitaire.



Fabriqué en France  
chez **VIT'ALL.+**

En vente en magasins de produits biologiques et naturels.

VIT'ALL.+  
5, rue des noisetiers,  
72190 Sargé Les Le Mans  
Tél. +33(0)2.43.39.97.27

[www.vitalplus.com](http://www.vitalplus.com) - [info@vitalplus.com](mailto:info@vitalplus.com)

Formulateur  
Fabricant et distributeur  
Français depuis 1987.



"Pour votre santé, mangez au moins cinq fruits et légumes par jour" - [www.manger-bouger.fr](http://www.manger-bouger.fr)



L'information indépendante sur la micronutrition et les compléments alimentaires.

## ÉDITO



© Orelie Grimaldi

BRIGITTE KARLESKIND

Il ne se passe pratiquement pas une journée sans que je reçoive un communiqué de presse annonçant la création d'un nouveau laboratoire, la sortie de nouveaux compléments alimentaires... Les produits foisonnent et le choix est de plus en plus difficile à faire tant l'offre est vaste.

Les consommateurs sont eux aussi de plus en plus nombreux à faire appel aux compléments alimentaires pour prendre en charge leur santé et leur bien-être. Si déjà, nous, professionnels, avons du mal à nous repérer, comment espérer que le consommateur ne soit pas quelque peu perdu.

Il faut bien sûr déjà essayer de séparer le bon grain de l'ivraie. Mais ce n'est pas tout. Il faut ensuite identifier le ou les compléments alimentaires les plus à même de répondre au besoin ressenti, et celui qui sera le plus efficace dans une situation donnée.

La réglementation qui restreint l'information que les laboratoires sont autorisés à donner ne simplifie pas les choses. Par contre, cela laisse la part belle aux professionnels de santé. À condition, cependant, qu'ils soient suffisamment bien formés pour être en mesure de répondre aux interrogations de leur patientèle et clientèle.

B.K.

# #33

## SOMMAIRE

**BACOPA MONNIERI,  
DE L'USAGE TRADITIONNEL À LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

> P. 04/08

**DOSSIER**  
**LA MALADIE DU FOIE GRAS**  
**COMMENT FREINER SON ÉVOLUTION**

> P. 10/18

**VITAMINE K**  
**ET ÉQUILIBRE CALCIQUE**

> P. 20/26



**NATURESCIENCES SANTÉ**

**Éditeur :**

Communication Karleskind

Actionnaires :

Brigitte karleskind, majoritaire et gérante  
Lorraine Karleskind

SÀRL au capital de 20 000 € - RCS Troyes 340 118 199  
TVA CEE FR 66 340 118 199 00033

**Contact & courrier :**

44 rue de la Marne - 10380 BOULAGES

Tél. : +33 (0)6 10 25 10 14

Courriel : [accueil@nature-sciences-sante.eu](mailto:accueil@nature-sciences-sante.eu)

[www.nature-sciences-sante.eu](http://www.nature-sciences-sante.eu)

**Directrice de la publication et rédactrice en chef :**

Brigitte Karleskind

**Conception & réalisation :** Influence Graphik\*

**Publicité :** Nathalie Mari - NMVM Agency

Tél. : +33 (0)6 81 60 97 71

Courriel : [nathalie.naturesciencesante@gmail.com](mailto:nathalie.naturesciencesante@gmail.com)

**Périodicité :** bimestrielle

**Abonnement annuel (8 numéros) :**

- version papier : 38 €

- version électronique : 34 €

- versions papier + électronique : 55 €

- au numéro : 6 €

**Crédit photos :** © Shutterstock, Orelie Grimaldi

**Imprimé en France par Corlet :** Corlet

Z.I. Ouest - Rue Maximilien-Vox-Condé-sur-Noireau  
14110 Condé-en-Normandie



**Dépôt légal :** à parution  
**ISSN 2673-8422**



## BACOPA MONNIERI, DE L'USAGE TRADITIONNEL À LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Le *Bacopa monnieri* est utilisé depuis des siècles par la médecine ayurvédique. Traditionnellement, il était employé comme tonique cérébral pour stimuler le développement de la mémoire, l'apprentissage et la concentration, ainsi que pour apporter un soulagement en cas d'anxiété ou de troubles épileptiques. Aujourd'hui, la recherche scientifique se concentre sur ses effets cognitifs et essentiellement sur son impact sur la mémoire, l'apprentissage, et la concentration. Des résultats confirment certaines allégations de la médecine traditionnelle ayurvédique.

Le *Bacopa monnieri* ou hysope d'eau ou encore, brahmi, est une plante grasse aquatique, vivace, qui appartient à la famille des Scrophulariacées. Il est originaire d'Inde, d'Indochine, du Sri Lanka et des îles Mascareignes et pousse sur des terrains humides et marécageux, en bordure des rizières, des ruisseaux ou des canaux.



### UN USAGE MILLÉNAIRE

La première mention détaillée du bacopa est trouvée dans l'un des trois traités majeurs de la médecine ayurvédique, le Charaka Samhita, qui daterait d'avant notre ère. Dans ce traité, le bacopa est recommandé dans des formulations destinées à prendre en charge tout un éventail de problèmes mentaux incluant l'anxiété, une fonction cognitive altérée ou un manque de concentration. Toujours selon ce traité, le bacopa agit comme un tonique cérébral efficace qui stimule les capacités de penser et de raisonner. Il est en effet reconnu comme un « medhya rasayana » ou en d'autres termes comme capable d'augmenter les facultés intellectuelles, dont la mémoire. Le Sushruta Samhita, le second des trois traités majeurs, publié une centaine d'années après le premier, attribue au bacopa la capacité d'entretenir efficacement l'acuité intellectuelle et la mémoire.

En Inde, le bacopa est généralement reconnu comme étant efficace dans le traitement des maladies mentales et de l'épilepsie. Il y a également été utilisé ainsi qu'au Pakistan comme tonique cardiaque, aide digestive, et pour améliorer les fonctions respiratoires en cas de bronchoconstriction.



## SES PRINCIPES ACTIFS

Les feuilles de *Bacopa monnieri* renferment principalement des alcaloïdes – brahmine et herpestine –, des flavonoïdes, des saponines triterpénoïdes – bacogénines, bacosides et bacopasides –, et des stérols.

Les composants du bacopa, responsables de ses effets cognitifs, seraient des saponines triterpénoïdes appelées bacosides A et B. Ce sont aussi les plus étudiés. Des travaux expérimentaux suggèrent que le bacoside A réduit les dommages oxydants dans le foie et le cerveau, inhibe la production de cytokines inflammatoires dans le cerveau, de même que la cytotoxicité de la bêta-amyloïde. Les bacosides sont généralement des glycosides non polarisés capables de traverser la barrière hématoencéphalique par simple diffusion passive.

## SES MÉCANISMES D'ACTION

Le bacopa étant principalement utilisé pour stimuler les fonctions cognitives, la plupart des recherches se sont concentrées sur les mécanismes liés à ces propriétés. Les saponines triterpénoïdes, majoritairement des bacosides et des bacopasides, semblent responsables de la capacité du bacopa à stimuler la transmission de l'impulsion nerveuse.

Le bacopa a des propriétés antioxydantes. Des études sur animaux montrent que les bacosides semblent exercer une activité antioxydante dans l'hippocampe, le cortex frontal et le striatum<sup>(1)</sup>. D'autres indiquent que les extraits de bacopa modulent l'expression de certaines enzymes impliquées dans le cerveau, dans la génération et la neutralisation des espèces réactives de l'oxygène et ainsi, le protègent des lésions oxydatives<sup>(2)</sup>. L'extrait de bacopa posséderait une capacité dose-dépendante de neutraliser les radicaux libres<sup>(3)</sup>. Le bacopa protégerait ainsi le cerveau des lésions oxydatives et des détériorations cognitives liées au vieillissement.

Dans des études *in vitro* et précliniques, les bacosides stimulent la neurotransmission, potentialisent l'activité synaptique et réparent les neurones endommagés en régulant à la hausse la synthèse neuronale et l'activité de la protéine kinase<sup>(4)</sup>.

Un traitement par le bacopa affecte différents neurotransmetteurs, et notamment l'acétylcholine, la sérotonine, le GABA et le glutamate. Entre autres, il a été montré qu'il augmente les concentrations de sérotonine dans l'hippocampe, l'hypothalamus et le cortex cérébral. Par ailleurs, il modifie les concentrations d'acétylcholine, directement et indirectement à travers d'autres systèmes de neurotransmetteurs<sup>(5)</sup>. C'est en altérant le fonctionne-

(1) Bhattacharya SK et al., Antioxidant activity of *Bacopa monnieri* in rat frontal cortex, striatum and hippocampus. *Phytother Res* 2000; 14: 174-179.

(2) Chowdhuri DK et al., Antistress effects of bacosides of *Bacopa monnieri* modulation of Hsp 70 expression, superoxide dismutase and cytochrome P450 activity in rat brain. *Phytother Res* 2002; 16: 639-645.

(3) Russo A et al., Free radical scavenging capacity and protective effect of *Bacopa monnieri* L. on DNA damage. *Phytotherapy Research* 2002; 17(8): 870-875.

(4) Chaudhari KS et al., Effect of nootropic drug Brahmi (*Bacopa monnieri*) in Alzheimer's disease. *Ann Neurosci* 2017 May; 24(2): 111-122.

(5) Rajan KE et al., Molecular and functional characterization of *Bacopa monnieri*: a retrospective review. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2015; ID 945217.



ment du système cholinergique que le bacopa pourrait renforcer l'attention et la capacité de traitement cognitif, et finalement, conduire à une amélioration de la mémoire de travail.

Une étude montre ainsi que chez des individus en bonne santé, la prise de 300 mg par jour d'un extrait de bacopa induit une réduction significative de l'activité de l'acétylcholinestérase. Cette réduction était visible après quatre semaines de traitement et a perduré encore quatre semaines après son arrêt. Ces observations suggèrent que le *Bacopa monnieri* pourrait améliorer l'attention, les processus cognitifs et la mémoire de travail au moins en partie à travers la réduction de l'activité de cette enzyme<sup>(6)</sup>.

## DES EFFETS COGNITIFS

Des études cliniques montrent que la prise de bacopa par voie orale renforce la mémoire des enfants comme celle des adultes.

Les effets d'une dose unique ou d'une supplémentation régulière en *Bacopa monnieri* sur le fonctionnement cognitif ont été étudiés chez l'homme. Dans une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, des volontaires, âgés de 16 à 60 ans ont pris une dose unique de 300 mg d'un extrait de bacopa, standardisé à 55 % de bacosides A et B

ou un placebo. Par rapport aux valeurs du début de l'étude, le bacopa n'a induit aucun changement significatif dans le fonctionnement cognitif.

La prise quotidienne pendant quinze jours de 150 mg d'un extrait standardisé de bacopa a entraîné des améliorations significatives dans les analyses biochimiques d'étudiants en médecine avec notamment une élévation des concentrations sériques de calcium et des résultats renforcés aux tests de mémoire<sup>(7)</sup>. Par ailleurs, 150 mg d'extrait de bacopa deux fois par jour pendant trois mois ont amélioré les performances du fonctionnement de la mémoire de travail chez des personnes en bonne santé sans antécédents de maladies neurologiques, de troubles gastro-intestinaux ou d'infection chronique<sup>(8)</sup>.

On ne connaît pas les mécanismes impliqués dans les effets de stimulation de la mémoire du bacopa. Des données suggèrent cependant qu'ils pourraient être liés à des changements dans l'activité de la cholinestérase ou à ses effets antioxydants.

En dehors de ces améliorations cognitives, le bacopa peut également renforcer les capacités d'apprentissage. Ainsi, la consommation de bacopa pendant trois mois a eu un effet significatif sur la rétention d'informations nouvelles chez des sujets en bonne santé âgés de 40 à 65 ans<sup>(9)</sup>.

(6) Peth-Nui T et al., *Effects of 12-weeks Bacopa monnieri consumption on attention, cognitive processing, working memory and functions of both cholinergic and monoaminergic systems in healthy elderly volunteers. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2012; Article ID 606424.

(7) Kumar N et al., *Efficacy of a standardized extract of Bacopa monnieri (Bacognize) on cognitive functions of medical students: a six-week, randomized placebo-controlled trial. Evid Based Complement Altern Med* 2016; 2016: 4103423.

(8) Stough C et al., *Examining the nootropic effects of a special extract of Bacopa monnieri on human cognitive functioning; 90 days double-blind placebo-controlled randomized trial. Phytoter Res* 2008; 22: 1629-1634.

(9) Roodenrys S et al., *Chronic effects of Brahmi (Bacopa monnieri) on human memory. Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 279-28.



Chez des personnes de 65 ans et plus, la prise quotidienne de 300 mg de bacopa pendant quatre-vingt-quatre jours a amélioré leurs performances à un test évaluant leur capacité à contourner une information inutile. Elle a également abaissé les scores de dépression et d'anxiété, alors qu'ils augmentaient dans le groupe placebo<sup>(10)</sup>.

D'autre part, la prise de 300 mg par jour d'un extrait de bacopa contenant 40 à 50 % de bacosides a induit, par rapport au placebo, des améliorations dans leur capacité d'acquisition et de mémorisation du savoir, l'atteinte de leur mémoire et les souvenirs refoulés chez des personnes âgées de plus de 55 ans et en bonne santé<sup>(11)</sup>.

### QUELS EFFETS EN CAS DE MALADIE D'ALZHEIMER ?

La perte d'activité cholinergique neuronale dans l'hippocampe est l'une des premières caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Les principaux traitements utilisés sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase tels que le donépézil. Ces médicaments se sont montrés efficaces en cas de démence. Par contre, ils ne semblent pas modifier les effets de la maladie et n'améliorent pas son évolution à long terme. Ils sont également associés à des effets secondaires.

Chez des individus en bonne santé, le bacopa induirait, en quatre semaines, une réduction significative de l'activité de l'acétylcholinestérase qui perdurerait encore quatre semaines après l'arrêt du traitement<sup>(12)</sup>. Reste à vérifier si cet effet peut être retrouvé chez des personnes souffrant de maladie d'Alzheimer.

Les bacosides ont des propriétés anti-inflammatoires, et antioxydantes. Le stress oxydant et l'inflammation jouent un rôle important dans l'apparition et le développement de la maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, ils préviendraient l'agrégation des débris de bêta-amyloïdes et la formation de fibrilles, les deux principaux types de lésions retrouvées dans la maladie d'Alzheimer. Ils protégeraient également les neurones de la toxicité induite par la bêta-amyloïde. Sur un modèle de souris de maladie d'Alzheimer, l'utilisation du bacopa a ainsi réduit les niveaux d'amyloïdes<sup>(13)</sup>. Cependant, le rôle du bacopa chez des personnes présentant une maladie d'Alzheimer n'est pas clairement établi. Les études sont de surcroît peu nombreuses, la plupart ayant été faites sur des sujets en bonne santé.

Les effets de la prise de 300 mg deux fois par jour pendant six mois d'un extrait standardisé de bacopa (10 à 20% de glycosides) ont été évalués dans une étude ouverte, non randomisée et non contrôlée sur 39 patients âgés d'environ

(10) Calabrese C et al., Effects of a standardized Bacopa monnieri extract on cognitive performance, anxiety and depression in the elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Altern Complement Med* 2008 Jul; 14(6): 707-713.

(11) Morgan A et al., Does Bacopa monnieri improve memory performance in older persons? Results of a randomized, placebo-controlled trial. *J Alt Comp Med* 2010; 16(7): 753-759.

(12) Peth-Nui T et al., Effects of 12-week Bacopa monnieri consumption on attention, cognitive processing, working memory and functions of both cholinergic and monoaminergic systems in healthy elderly volunteers. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2012; Article ID 606424.

(13) Holcomb LA. et al., Bacopa monnieri extract reduces amyloid levels in PSAPP mice. *J. Alzheimer's Dis* 2006 Aug; 9(3): 243-251.



65 ans souffrant de maladie d'Alzheimer. Les résultats montrent des améliorations de certains aspects des fonctions cognitives <sup>(14)</sup>. Une étude contrôlée confirme ces résultats : la prise pendant six mois de 300 mg deux fois par jour d'un extrait standardisé de bacopa par des patients Alzheimer a généré des améliorations statistiquement significatives de différentes composantes du test neuropsychologique MMS (mini mental state) incluant l'orientation dans le temps, l'attention, les facilités de langage en termes de lecture, d'écriture et de compréhension <sup>(15)</sup>.

## LE BIEN-ÊTRE ÉMOTIONNEL

L'existence d'une association entre l'inflammation, le stress oxydant, l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et les concentrations de neurotransmetteurs suggère que le bacopa pourrait stimuler l'humeur et favoriser le sommeil. C'est ce qu'ont essayé de vérifier des chercheurs avec une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo. Pendant vingt-huit jours, 100 personnes se plaignant de mal dormir ont pris quotidiennement 150 mg d'un extrait standardisé de bacopa ou un placebo. Les résultats ne montrent pas d'amélioration plus importante du sommeil, par rapport au placebo, dans le groupe ayant reçu l'extrait de bacopa. Par contre, celui-ci a été associé à des effets bénéfiques sur le bien-être émotionnel, la santé globale et des symptômes liés à la douleur. Par ailleurs, le bacopa a également entraîné une baisse plus importante, le matin, des immunoglobulines et alpha-amylases salivaires, ainsi qu'une augmentation du cortisol. D'autres études devront examiner les effets potentiellement anxiolytiques du bacopa <sup>(16)</sup>.

## LE TROUBLE DU DÉFICIT D'ATTENTION OU TDA-H

Le trouble du déficit de l'attention, avec ou sans hyperactivité, touche entre 4 et 8 % des enfants et environ 60% d'entre eux présenteront encore des symptômes à l'âge adulte. Les traitements médicamenteux les plus utilisés sont principalement des psychostimulants comme le méthylphénidate (Ritaline) qui agit sur les symptômes et non sur les causes.

On retrouve, chez les personnes atteintes de TDA-H, un dysfonctionnement dans la chaîne de fabrication de la dopamine. Cela se traduit par un manque de dopamine et/ou de noradrénaline et une carence en sérotonine, le neurotransmetteur du calme et de la sérénité. Cette

carence peut s'expliquer notamment par la présence fréquente chez les personnes présentant un TDA-H d'une inflammation de bas grade qui empêche le tryptophane de fabriquer la sérotonine dont il est le précurseur. Les personnes atteintes de TDA-H sont également souvent déficientes en L-glutamine, un précurseur de l'acide gamma-aminobutyrique, le GABA, un neurotransmetteur qui calme l'esprit et pourrait également jouer un rôle dans l'hyperactivité. Or des études animales indiquent que le bacopa agit notamment au niveau des neurotransmetteurs. En particulier, il augmenterait les fonctions GABAergiques et cholinergiques <sup>(17)</sup>.

En Inde, quelques études ont été réalisées par un groupe de chercheurs sur les symptômes d'enfants et d'adolescents souffrant de TDA-H. Ainsi, une étude a été conduite sur des enfants diagnostiqués avec un TDA-H. Pendant douze semaines, ils ont reçu deux fois par jour 50 mg d'un extrait de bacopa contenant 20 % de bacosides ou un placebo. Les résultats montrent que le bacopa, par comparaison avec le placebo, a généré des améliorations sur la répétition des phrases, la mémoire logique et les fonctions d'apprentissage multiples associées. Ces améliorations ont perduré quatre semaines après l'arrêt de la prise de l'extrait <sup>(18)</sup>. Dans une étude ouverte, 31 enfants, âgés de 6 à 12 ans présentant un TDA-H ont reçu quotidiennement pendant six mois 225 mg d'un extrait standardisé de bacopa. Les résultats montrent une réduction significative des symptômes, excepté pour les problèmes sociaux. Les symptômes de déficit d'attention ont été réduits de 89 %. Les problèmes psychiatriques, d'apprentissage et d'impulsivité ont également été améliorés respectivement de 52 %, 78 % et 67 %. De plus, l'extrait a été bien toléré par les enfants <sup>(19)</sup>. Dans un autre essai contrôlé contre placebo, la prise d'un extrait de bacopa pendant quatorze semaines a eu des effets bénéfiques sur la cognition, le sommeil et l'humeur de jeunes garçons âgés de 6 à 14 ans faisant preuve d'inattention et d'hyperactivité. Elle n'a cependant pas eu d'effet sur leur comportement <sup>(20)</sup>.



(14) Goswami S et al., Effect of Bacopa monnieri on cognitive functions in Alzheimer's disease patients. *International Journal of Collaborative Research on International Medicine & Public Health*. 2011; 3(4): 285-293.

(15) Hingorani L et al., Sustained cognitive effects and safety of HPLC-standardized Bacopa monnieri extract: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Planta Medica* 2012; 78: PH22.

(16) Lopresti AL et al., Effect of a Bacopa monnieri extract (Bacognize®) on stress, fatigue, quality of life and sleep in adults with self-reported poor sleep: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Functional Foods* 2021; 85: 104671.

(17) Piyabhan P et al., Effect of pre- and post-treatment with Bacopa monnieri (Brahmi) on phencyclidine-induced disruptions in object recognition memory and cerebral calbindin, parvalbumin and calretinin immunoreactivity in rats. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019; 15: 1103-1117.

(18) Negi KS et al., Clinical evaluation of memory enhancing properties of Memory Plus in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Ind J psychiatry* 2000; 42: Supplement.

(19) Dave UP et al., An open-label study to elucidate the effects of standardized Bacopa monnieri extract in the management of symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in children. *Adv Mind Body Med* 2010 Springs; 28(2): 10-15.

(20) Kean JD et al., Effects of Bacopa monnieri (CDRI o8®) in a population of males exhibiting inattention and hyperactivity aged 6 to 14 years: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytother Res* 2022 Feb; 36(2): 996-1012.



Le seul magnésium  
synergisé par du silicium

# Magnésium SiMa

Du magnésium bisglycinate facilement absorbé associé à du silicium favorisant son entrée cellulaire : haute efficacité et tolérance optimale !



Flacon de 90 comprimés

Prix indicatif : 9,30 €

En pharmacie et sur les sites internet de produits de santé

 LABORATOIRE  
**DISSOLVUROL**

Fabriqué en France

Retrouvez tous nos produits sur  
[www.dissolvurol.com](http://www.dissolvurol.com)



# LA MALADIE DU FOIE GRAS COMMENT FREINER SON ÉVOLUTION

.....

On l'appelle entre autres maladie du soda, mais son nom est maladie du foie gras non alcoolique ou NAFLD de l'anglais *non alcoholic fatty liver disease*. Elle concerne presque 20% de la population. Le stress oxydant, des facteurs inflammatoires, des perturbations de l'équilibre du microbiote intestinal sont au nombre des mécanismes impliqués dans son apparition et sa progression. Quelques nutriments et extraits de plantes peuvent diminuer le risque de sa survenue et surtout freiner son évolution.





La maladie du foie gras non alcoolique est caractérisée par une accumulation anormale de triglycérides dans les hépatocytes du foie ou stéatose. Lorsqu'une inflammation du foie ou hépatite est également présente, on parle de stéatohépatite non alcoolique ou NASH.

Une étude, réalisée à partir d'informations issues de la cohorte Constances pilotée par l'Inserm, a récemment estimé que près d'un Français sur cinq (18,2 %) présente un excès de graisse dans le foie. Dix pour cent d'entre eux développeront ensuite une stéatohépatite non alcoolique.

Cette maladie chronique, qui n'est pas liée à une consommation excessive d'alcool, est plus fréquente chez les personnes obèses et/ou atteintes de diabète de type 2, dont l'alimentation est généralement aussi riche en graisse et en sucre, comme celle des grands amateurs de sodas. Et sa prévalence est en augmentation constante. La maladie est également plus fréquente chez les personnes présentant un syndrome métabolique.

## UNE MALADIE ÉVOLUTIVE

La stéatose hépatique est définie par un excès de graisse au sein des cellules du parenchyme hépatique, les hépatocytes. Le diagnostic est fait lorsque l'analyse histologique révèle que plus de 5 % des hépatocytes, soit plus de 5 % du poids du foie, sont chargés de gouttelettes lipidiques.

La maladie se développe silencieusement et est asymptomatique dans 70 % des cas. Si elle n'est pas arrêtée par des mesures hygiéno-diététiques, elle évolue en une pathologie plus sévère. Celle-ci est caractérisée par une infiltration de cellules inflammatoires et des signes d'une souffrance des hépatocytes ou ballonnisation hépatocyttaire. La ballonnisation hépatocyttaire décrit en fait des cellules élargies et gonflées. Progressivement, une fibrose, susceptible d'évoluer en cirrhose, elle-même facteur de risque de cancer, apparaît. Aucun traitement pharmacologique n'est actuellement disponible pour stopper l'évolution de la maladie.

## UN MÉCANISME DE PROTECTION

L'une des fonctions du foie est de stocker sous forme de graisse le surplus d'énergie apporté par l'alimentation. Lorsque l'on consomme plus de sucre et de gras qu'on en dépense, le déséquilibre qui se crée conduit le foie à accumuler trop de graisse.

La stéatose est donc un mécanisme de protection de l'organisme qui lui permet de stocker les acides gras circulants délétères, dans des gouttelettes lipidiques sous forme de triglycérides. Cependant, le foie finit par être débordé par ce phénomène qui induit un stress cellulaire qui va

déclencher différents mécanismes, et notamment une inflammation chronique.

## L'IMPLICATION DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

L'inflammation que l'on retrouve dans la NASH serait dirigée par des mécanismes de l'immunité innée et adaptative impliquant les macrophages, les cellules dendritiques, les neutrophiles et les lymphocytes<sup>(1)</sup>. On observe en effet une accumulation intrahépatique de lymphocytes B qui sont activés. Cela favorise l'intolérance hépatique au glucose, l'inflammation et la fibrose. Les lymphocytes B sont parmi les cellules immunitaires les plus abondantes dans le foie, suggérant qu'elles participent de façon importante à l'inflammation présente en cas de NASH. Il semble par ailleurs que des facteurs microbiens de l'intestin dirigent la fonction pathogène des lymphocytes B au cours de la maladie<sup>(2)</sup>.

## DES PERTURBATIONS DU MICROBIOTE INTESTINAL

Des altérations du microbiote intestinal sont associées à la sévérité de la NASH en partie en raison de l'augmentation du phénomène de translocation bactérienne qui conduit à une surexposition d'antigènes bactériens dans le foie. Une dysbiose augmente en effet la perméabilité de l'intestin et l'exposition du foie à des substances susceptibles de l'endommager et ainsi, d'accroître l'inflammation et la fibrose<sup>(3)</sup>. Par ailleurs, certaines bactéries intestinales joueraient un rôle dans l'accumulation de graisse dans le foie, et donc dans la stéatose hépatique.

Des chercheurs, après avoir passé au crible plus de 3 millions de gènes bactériens, ont en effet fait deux constatations. D'abord, plus la maladie évoluait, plus la diversité des gènes diminuait, suggérant un appauvrissement de la composition du microbiote avant même l'apparition des premiers symptômes. La diminution du nombre et de la diversité des bactéries intestinales était également corrélée à la sévérité de la maladie. Ensuite, certaines bactéries intestinales produisaient davantage de substances telles que l'acide phénylacétique qui favorisent l'accumulation de graisses dans le foie<sup>(4)</sup>.

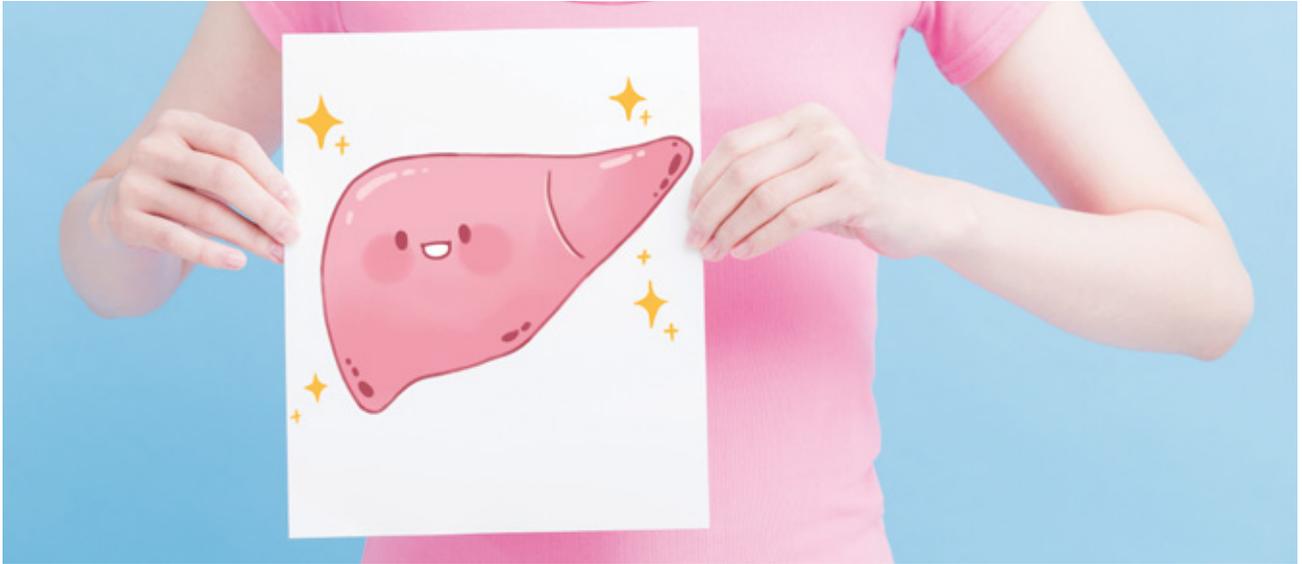
D'autre part, plusieurs études ont suggéré que le microbiote intestinal pourrait moduler le tissu adipeux et l'insulino-résistance. En particulier, l'inflammation métabolique constitue la plus importante façon dont les bactéries peuvent moduler l'homéostasie intestinale. Une réduction de 40 % de la diversité du microbiote a été associée à une inflammation systémique de bas grade ainsi qu'à la production d'adipokines, des cytokines sécrétées par le tissu adipeux, tout cela intervenant par l'intermédiaire de la production de LPS, les lipopolysaccharides<sup>(5)</sup>.

(1) Parthasarathy G et al., Pathogenesis of non alcoholic steatohepatitis; an overview. *Hepatal Commun* 2020; 4: 478-492.

(2) Barrow F et al., Microbiota-driven activation of intrahepatic B cells aggravates NASH through innate and adaptative signaling. *Hepatology* 2021 August; 74(2): 704-722.

(3) Leung C et al., The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2016; 13: 412-416.

(4) Hoyles L et al., Molecular phenomics and metagenomics of hepatic steatosis in non-diabetic obese women. *Nature Medicine* 2018 June; 24: 1070-1080.



## LE RÔLE DE L'INSULINO-RÉSISTANCE

Normalement, la majorité des acides gras alimentaires est stockée dans les tissus adipeux sous forme de triglycérides. Ceux-ci sont dégradés et libèrent les acides gras libres nécessaires à la production de l'énergie cellulaire et des composants lipidiques tels que ceux que l'on trouve dans les membranes cellulaires.

L'insulinorésistance et les dysfonctionnements métaboliques qui l'accompagnent peuvent conduire à la libération d'un excès d'acides gras libres dans la circulation sanguine. L'insuline, qui se trouve alors en excès dans l'organisme, diminue la bêta-oxydation des acides gras et favorise la migration des triglycérides vers le foie où ils vont s'accumuler et causer la stéatose hépatique. Chez les personnes obèses ou en surpoids, dans les tissus adipeux, l'insulinorésistance va réduire la capacité de ces tissus à capter le glucose.

## LES MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES

En cas de stéatose hépatique, l'activité des aminotransférases se situe souvent deux à trois fois au-dessus de la limite normale supérieure. De plus, la concentration d'ALAT est supérieure à celle de l'ASAT. L'activité de la GGT est elle aussi souvent augmentée. Les phosphatases alcalines et de la bilirubinémie restent par contre normales. Une intolérance au glucose, une hyperglycémie et une hyperferritinémie sont parfois également présentes.

## LES FACTEURS DE RISQUE

L'obésité est lourdement impliquée et près de 75 % des personnes obèses morbides (IMC >40 kg/m<sup>2</sup>) présentent des anomalies hépatiques. Par ailleurs, une inflammation serait présente chez plus de la moitié d'entre elles. En cas d'obésité, la quantité d'acides gras parvenant au foie est

augmentée en raison de l'importance du tissu adipeux. La diminution de l'effet antilipolytique de l'insuline joue également un rôle. Et, plus encore que l'obésité, la présence d'un syndrome métabolique, en raison de l'adiposité androïde ou viscérale et de l'insulinorésistance est un facteur de risque important. Cependant, une stéatose hépatique peut également être présente chez des personnes de poids normal. Dans ce cas, elle est souvent induite par une alimentation particulièrement mauvaise.

## UNE MALADIE RÉVERSIBLE À SON DÉBUT

Au stade précirrhotique, la maladie est réversible. Une alimentation équilibrée associée à suffisamment d'exercice physique peut suffire dans de nombreux cas à stopper le processus. Malheureusement, comme la maladie apparaît en silence, il est souvent trop tard lorsqu'elle est découverte.

## LE RÔLE DE L'ALIMENTATION

La prévalence de la stéatose hépatique est plus élevée chez les grands consommateurs de boissons sucrées, d'alcool et de fructose.

L'inflammation et le stress oxydant étant impliqués dans l'apparition de la maladie du foie gras, une alimentation riche en nutriments antioxydants et anti-inflammatoires est normalement susceptible d'aider à en prévenir le risque et à en atténuer la sévérité une fois qu'elle est présente.

Les caroténoïdes sont des pigments antioxydants avec des propriétés anti-inflammatoires que l'on trouve en abondance dans les fruits et légumes. Des données épidémiologiques suggèrent que des concentrations sériques élevées de caroténoïdes sont associées à un plus faible risque de NAFLD, ou de la voir progresser si elle est déjà installée<sup>(5)</sup>.

(5) Cotillard A et al., Dietary intervention on gut microbial gene richness. *Nature* 2013 Aug 29; 500(7464): 585-588.



L'adhésion à un régime alimentaire riche en fruits et légumes, en céréales complètes et pauvres en produits laitiers et en graisses saturées a montré qu'elle améliorait la santé métabolique et qu'elle diminuait la prévalence de la NAFLD <sup>(7)</sup>. Une consommation plus importante de fruits à coque et de légumes a également été reliée à un plus faible risque de NAFLD. Le régime méditerranéen a aussi fait ses preuves dans ce domaine et semble diminuer efficacement l'accumulation de graisse dans le foie <sup>(8)</sup>.

### EXERCICE PHYSIQUE ET PERTE DE POIDS

Le premier traitement de la NAFLD est constitué par un changement important de style de vie conjuguant une augmentation de l'activité physique et une perte de poids progressive. Cela conduit, dans certains cas, à une baisse

des enzymes hépatiques sériques, à une diminution des infiltrations de graisse dans le foie, et parfois également à une réduction du degré de fibrose et d'inflammation <sup>(9)</sup>.

Une perte de poids de 5 à 10 % peut conduire à des améliorations significatives. La restriction calorique couplée à une activité physique régulière peut améliorer les lésions histologiques de la NAFLD à condition cependant qu'elles conduisent à une perte de poids soutenue <sup>(10)</sup>. Au bout d'un an d'un suivi de mesures hygiéno-diététiques, des personnes obèses ou en surpoids peuvent atteindre une réduction de 5 à 10 % de leur poids initial. Cette réduction de poids peut s'accompagner d'une diminution de l'activité histologique hépatique, du degré de stéatose et d'une amélioration de la chimie du foie <sup>(11)</sup>.

(6) Christensen K et al., Dietary carotenoids and non-alcoholic fatty liver disease among US adults, NHANES 2003-2014, *Nutrients* 2019; 11: 1101.

(7) Hassani Zadeh S et al., Relationship between dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2021 Jun; 36(6): 1470-1478.

(8) Yaskolka Meir A et al., Effect of a green mediterranean diet on intrahepatic fat; The DIRECT PLUS randomised controlled trial. *Gut* Nov 2021; 70(11): 2085-2095.

(9) Shah K et al., Diet and exercise interventions reduce intrahepatic fat content and improve insulin sensitivity in obese older adults. *Obesity* 2009; 17: 2162-2168.

(10) Vilar-Gomez E et al., Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149(2): 367-378.

(11) Promrat K et al., Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010 January; 51: 121-129.

## PROBIOTIQUES ET PRÉBIOTIQUES

Compte tenu de l'implication du microbiote intestinal dans le développement de la maladie, il est logique de penser aux probiotiques et aux prébiotiques. Plusieurs études sur l'animal et sur l'homme indiquent, en effet, que l'administration de probiotiques pourrait améliorer la stéatose hépatique.

Chez des personnes présentant une NAFLD, par rapport au placebo, la prise d'une combinaison de six souches probiotiques pendant douze semaines a généré une perte de poids plus importante principalement dans le compartiment viscéral, et une baisse plus importante du cholestérol total, des triglycérides et du TNF- $\alpha$  <sup>(12)</sup>. D'autres études cliniques ont constaté des améliorations des enzymes hépatiques <sup>(13)</sup>, de marqueurs de l'inflammation et des concentrations sériques d'endotoxines chez des personnes présentant une NAFLD, après qu'elles ont suivi un traitement avec des probiotiques, seuls ou associés à des prébiotiques. Par exemple, *Bifidobacterium longum* avec du fructo-oligosaccharide ou sept souches de *Lactobacillus*, *Streptococcus* et *Bifidobacterium* avec du fructo-oligosaccharide, accompagnés à chaque fois par des modifications du style de vie <sup>(14)</sup>. Dans une autre étude, la prise pendant un an d'un probiotique multi-souche, par rapport au placebo, a diminué la fibrose hépatique et la ballonnisation <sup>(15)</sup>. Par contre, il semble que seule la perte de poids soit associée à une réduction des graisses dans le foie <sup>(16)</sup>.

Accompagnée par des modifications des habitudes alimentaires et du mode de vie, la prise de probiotiques et de prébiotiques semble jouer donc un rôle bénéfique dans la prise en charge de la NAFLD, même si toutes les études ne montrent pas d'effets bénéfiques.



## GINSENG ET MODIFICATION DU MICROBIOTE

Des recherches récentes suggèrent que le ginseng pourrait jouer un rôle important dans la protection du foie et la lutte contre la fatigue. Elles montrent, en particulier, qu'il pourrait freiner la progression de la NAFLD en NASH. Cependant, il existe relativement peu de données sur les effets du ginseng chez des personnes présentant une NAFLD et sur son influence sur le microbiote.

La prise quotidienne de 2 000 mg de ginseng rouge coréen, apportant 4,5 mg de ginsénosides Rg1 et Rg3, pendant un mois, a entraîné une baisse significative des enzymes hépatiques et des triglycérides de personnes présentant une NAFLD. Les effets bénéfiques du ginseng semblent passer par une modulation de la composition du microbiote. La supplémentation a induit une augmentation des Lactobacilles qui était corrélée à l'amélioration de l'alanine aminotransférase. Dans le groupe placebo, l'augmentation des Lachnospiraceae pourrait être associée à une augmentation des enzymes hépatiques <sup>(17)</sup>. D'autres études sont cependant nécessaires pour bien comprendre les mécanismes par lesquels le ginseng serait bénéfique en cas de NAFLD.

## LES ACIDES GRAS OMÉGA-3, LA DOSE EN QUESTION ?

Les acides gras oméga-3 sont utilisés par l'organisme pour synthétiser des médiateurs spécialisés de la résolution de l'activité inflammatoire et pourraient améliorer le métabolisme hépatique et ainsi exercer des effets protecteurs en cas de NAFLD. Les données issues d'essais cliniques évaluant les potentiels effets bénéfiques des acides gras oméga-3 sont cependant légèrement divergentes.

(12) Ahn S.B. et al., Randomized, double-blind, placebo-controlled study of a multispecies probiotic mixture in nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2019; 9: 5688.

(13) Kanchanasurakit S et al., Effects of synbiotics, probiotics and prebiotics on liver enzymes of patients with non-alcoholic fatty liver enzyme. A systematic review and network Meta-analysis. *Front Nutr* 2022 May 20; 9: 880014. eCollection 2022.

(14) Malaguamera M et al., *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2012; 57: 545-553.

(15) Duseja A et al., High potency multistrain probiotic improves liver histology in non-alcoholic fatty liver disease 5NAFLD: a randomized, double-blind, proof of concept study. *BMJ Open Gastroenterol* 2019; e000315.

(16) Scorletti E et al., Synbiotics alter fecal microbiomes, but not liver fat or fibrosis, in a randomized trial of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 1597. e1597-1610.e1597.

(17) Taek Hong J et al., Effect of Korea red ginseng on nonalcoholic fatty liver disease: an association of gut microbiota with liver function. *Journal of Ginseng research* 2021 Mar; 45(2): 316-324.



L'administration de 4 g par jour d'acides gras oméga-3, pendant quinze à dix-huit mois améliore certains paramètres histologiques mais pas la fibrose<sup>(18)</sup>. La prise de 2 000 mg par jour d'acides gras oméga-3 pendant douze semaines, par rapport au placebo, a significativement amélioré l'indice du foie gras, l'accumulation de produits lipidiques et l'indice d'adiposité viscérale de personnes diabétiques présentant une NAFLD<sup>(19)</sup>. Par contre, la consommation quotidienne de 1 500 mg d'acides gras oméga-3 pendant douze semaines n'a pas eu d'impact sur le niveau des enzymes hépatiques, la composition du corps ou les risques cardiométaboliques de personnes présentant une NAFLD<sup>(20)</sup>.

Une méta-analyse et revue systématique portant sur dix-huit études contrôlées sur des adultes et des enfants diagnostiqués avec une NASH conclut que la prise d'acides gras oméga-3 améliore de façon significative le contenu en graisse du foie, la stéatose, ainsi que plusieurs facteurs de risque cardiométabolique. Associés à une augmentation de l'activité physique et à une restriction calorique, les acides gras oméga-3 semblent freiner efficacement la progression de la maladie. Dans les études analysées, les doses qui semblent avoir montré leur efficacité sont de 250 mg par jour pour les enfants et d'environ 3 g par jour d'EPA + DHA pour les adultes<sup>(21)</sup>.

Une revue de 2022 portant sur trente-huit publications suggère que selon des recherches précliniques, les phospholipides d'oméga-3 combattraient plus efficacement l'accumulation de graisse dans le foie que ceux sous forme de triglycérides<sup>(22)</sup>. Cependant, aucune étude clinique n'a encore confirmé ce point. Il semble donc prudent, dans un premier temps, de continuer à utiliser des oméga-3

issus d'huile de poisson en les associant éventuellement à de l'huile de krill. Les phospholipides d'oméga-3 sont, en effet, le plus souvent issus d'huile de krill, tandis que les triglycérides proviennent généralement d'huile de poisson.

## LA COENZYME Q10, ANTIOXYDANTE ET ANTI-INFLAMMATOIRE

Le stress oxydant est considéré comme un facteur clé impliqué dans la progression des maladies du foie gras non alcoolique, de même que des dysfonctionnements mitochondriaux et de l'inflammation. La coenzyme Q10, naturellement présente dans l'organisme est un antioxydant avec également des propriétés anti-inflammatoires. Elle a aussi un rôle essentiel dans la respiration mitochondriale.

Des investigations menées essentiellement sur des modèles animaux ont montré que lorsque la NAFLD progresse, le métabolisme de la CoQ10 semble altéré.

Des supplémentations en CoQ10 se sont montrées hépatoprotectrices, ont réduit le stress oxydant et l'inflammation tout en améliorant les dysfonctionnements mitochondriaux, suggérant qu'elle pourrait être bénéfique en cas de NAFLD<sup>(23)</sup>. Quelques études cliniques ont évalué ses effets. Ainsi, la prise de 100 mg par jour de CoQ10 pendant quatre semaines a significativement diminué le tour de taille des participants, ainsi que la concentration des enzymes hépatiques. Des modifications dans la glycémie étaient également annonciatrices de changements dans la vaspine, la chémérine et la pentraxine-3 sériques<sup>(24)</sup>. La prise de 100 mg par jour de CoQ10 pendant douze semaines, par rapport au placebo, a induit une baisse significative des enzymes hépatiques ainsi que de différents indicateurs de l'inflammation<sup>(25)</sup>.



(18) Asrih M et al., Diets and nonalcoholic fatty liver disease: the good and the bad. *Clin Nutr* 2014 Apr; 33(2): 186-90.

(19) Sangouni AA et al., Effect of omega-3 supplementation on fatty liver and visceral adiposity in diabetics patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled study. *Clinical Nutrition ESPEN* 2021 July 02; 44: 130-135.

(20) Shojasaadat F et al., A randomized controlled trial comparing effect of a low-energy diet with n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Res med Sci* 2019 mar 25; 24:21.

(21) Musa-veloso C. et al., Systematic review and meta-analysis of controlled intervention studies on the effectiveness of long-chain omega-3 fatty acids in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrition Review*; 2018 August; 76(8): 581-602.

(22) Mitrovic M et al., Omega-3 phospholipids and obesity-associated NAFLD: Potential mechanism and therapeutic perspectives. *Eur J Clin Invest*. 2022 Mar; 52(3): e13650.

(23) Botham KM et al., The emerging role of disturbed CoQ10 metabolism in nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Nutrients* 2015 Dec; 7: 9834-9846.

(24) Farhangi MA et al., Oral coenzyme Q10 in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Effects on serum vaspin, chemerin, pentraxin 3, insulin resistance and oxidative stress. *Arch Med Res* 2014 Oct; 45(7): 589-595.

(25) Farsi F et al., Functions of coenzyme Q10 supplementation on liver enzymes, markers of systemic inflammation, and adipokines in patients affected by nonalcoholic fatty liver disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Coll Nutr* 2016 May-Jun; 35(4): 346-353.



D'autres études, de plus longue durée et peut-être avec des doses plus importantes devront venir confirmer l'intérêt de la CoQ10 dans la prise en charge de la NAFLD.

### LES EFFETS ANTI-INFLAMMATOIRES DU CURCUMA

Le curcuma montre des effets hépatoprotecteurs en grande partie en raison de ses propriétés antioxydantes et de sa capacité à réduire la formation de cytokines inflammatoires. Quelques études cliniques ont évalué le rôle du curcuma et de la curcumine, le principal curcuminoïde responsable de ses effets pharmacologiques dans la prévention et la prise en charge de la maladie du foie gras non alcoolique.

La prise quotidienne pendant douze semaines de 500 mg de curcuminoïdes + 5 mg de pipérine a diminué l'hématocrite, le taux de sédimentation des érythrocytes, les concentrations sériques des enzymes hépatiques, ainsi que le cholestérol total et le cholestérol-LDL chez des personnes diagnostiquées avec une NAFLD. La sévérité de la maladie a également régressé<sup>(26)</sup>. Une supplémentation similaire sur une durée de seulement huit semaines a également diminué la gravité de la maladie chez des personnes présentant une NAFLD. De plus, une baisse de la concentration sérique des cytokines inflammatoires a été observée<sup>(27)</sup>. Cependant, d'autres recherches sur un plus grand nombre de personnes et de plus longue durée sont nécessaires pour valider la capacité de la curcumine à améliorer le fonctionnement du foie.

### LE CHARDON-MARIE PROTECTEUR DU FOIE

La silymarine, le principe actif auquel le chardon-Marie doit ses propriétés bénéfiques, exerce ses effets protecteurs notamment en inhibant les radicaux libres produits au cours du métabolisme de substances toxiques comme l'éthanol, l'acétaminophène ou le tétrachlorure de carbone. Elle renforce les concentrations hépatiques en glutathion, contribuant ainsi aux défenses antioxydantes du foie.

Des études ont montré, chez des personnes souffrant de maladie du foie, que la silymarine avait un effet réducteur sur les concentrations des enzymes hépatiques ALT (alanine aminotransférase) et ASAT (aspartate aminotransférase), un effet considéré comme bénéfique chez ces patients<sup>(28)</sup>. Il faut cependant souligner que la qualité méthodologique de ces études est souvent insuffisante<sup>(29)</sup>. Par ailleurs, d'autres essais cliniques n'ont constaté aucun effet.

Plusieurs études récentes suggèrent que le chardon-Marie pourrait avoir des effets bénéfiques chez des personnes présentant une NASH. Des données indiquent qu'un traitement avec de la silymarine réduit l'insulino-résistance et diminue de façon significative les niveaux d'insuline à jeun. Cependant, les résultats des études sont parfois contradictoires.

Ainsi, un essai a comparé les effets de la silymarine à ceux de la metformine et de la pioglitazone chez des personnes présentant une NASH. Les résultats montrent des niveaux de transaminases significativement plus faibles chez celles qui avaient pris de la silymarine<sup>(30)</sup>.

La prise trois fois par jour avant les repas de 200 mg de silymarine a significativement réduit la glycémie pendant qu'elle augmentait dans le groupe placebo. La consommation de 700 mg de silymarine trois fois par jour pendant quarante-huit semaines n'a pas eu d'effet significatif sur l'activité de la maladie. Par contre, elle a été associée à une amélioration de la fibrose<sup>(31)</sup>.

Une méta-analyse incluant huit études randomisées contrôlées contre placebo et portant sur un total de 587 patients présentant une NAFLD conclut que la silymarine réduit efficacement les niveaux de transaminases et que son usage chez de tels patients semble encourageant. Les auteurs recommandent néanmoins que d'autres études sur de plus vastes populations soient réalisées<sup>(32)</sup>.

Les résultats d'un autre essai randomisé indiquent des améliorations de la stéatose et de l'inflammation lobulaire chez un plus grand nombre de personnes prenant l'extrait de chardon-Marie que chez celles sous placebo.

(26) Panahi Y et al., Curcuminoids plus piperine improve nonalcoholic fatty liver disease: a clinical study. *J Cell Biochem* 2019 Sept; 120(9): 15989-15996.

(27) Saberi-Karimian M et al., Effects of curcuminoids on inflammatory status in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial.

(28) Solhi H et al., Silymarin in treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized clinical trial. *Caspian J Intern Med* 2014; 5: 9-12.

(29) Ribeiro de Avelar C et al., Effect of silymarin on biochemical indicators in patients with liver disease: systematic review with meta-analysis. *World J gastroenterol* 2017 July 21; 23(27): 5004-5017.

(30) Abenavoli L. et al., Milk thistle to treat non-alcoholic fatty liver disease: dream or reality? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013 Nov; 7(8): 677-9.

(31) Chan Wah Kheong et al., A randomized trial of silymarin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clinical Gastroenterology and hepatology*, 2017; 15: 1940-1949.

(32) Sheng Zhong et al., The therapeutic effect of silymarin in the treatment of nonalcoholic fatty disease. A meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials. *Medicine*, 2017; 96:49(e9061).



Ils ne montrent cependant pas d'amélioration histologique statistiquement significative. Aucun changement n'est apparu concernant les enzymes hépatiques<sup>(33)</sup>.

Les divergences retrouvées dans les différentes études peuvent s'expliquer par l'utilisation d'extraits avec des biodisponibilités différentes, des doses et des durées diverses, et également avec des participants n'étant pas tous au même stade de la maladie. Il semble notamment que les effets bénéfiques n'apparaissent qu'après au moins huit semaines de supplémentation<sup>(34)</sup>.

## DES EFFETS DE L'AIL SUR LES ENZYMES HÉPATIQUES

L'ail possède de puissantes propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Des études suggèrent qu'il pourrait avoir des effets bénéfiques sur les enzymes hépatiques et donc sur le fonctionnement du foie. En particulier, des recherches sur animaux font état d'un effet protecteur de la consommation d'ail contre la NAFLD. Les résultats d'une étude portant sur près de 25 000 personnes indiquent une association inverse entre la consommation d'ail cru et la prévalence de la NAFLD, mais seulement chez les hommes<sup>(35)</sup>.

Chez des personnes présentant des concentrations légèrement élevées de gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), une enzyme hépatique considérée comme un indicateur de maladie hépatique, la prise quotidienne d'un extrait d'ail fermenté pendant douze semaines a abaissé ces concentrations ainsi que celles de l'ALT, l'alanine aminotransférase<sup>(36)</sup>.

La consommation pendant douze semaines de 1 600 mg de poudre d'ail, par rapport au placebo, a réduit de façon significative, chez des personnes présentant une NAFLD, la stéatose hépatique. De plus, les concentrations sériques des enzymes hépatiques alanine transaminase, aspartate transaminase et gamma-glutamyl transférase ont été abaissées, suggérant une amélioration du fonctionnement du foie. La supplémentation a également eu des effets bénéfiques sur le profil lipidique des participants<sup>(37)</sup>. Enfin, la prise de 800 mg par jour d'ail pendant quinze semaines, par rapport au placebo, a réduit la pression sanguine ainsi que le risque de troubles cardiovasculaires chez des personnes avec une NAFLD<sup>(38)</sup>.

## VITAMINE E, DES EFFETS DÉMONTRÉS

La vitamine E aide à réduire le stress oxydant en prévenant la peroxydation lipidique. Elle a été largement étudiée pour ses éventuels effets bénéfiques dans la NAFLD comme dans la NASH. Une méta-analyse portant sur huit études randomisées contrôlées incluant des adultes présentant une NAFLD montre que la vitamine E réduit le niveau des enzymes hépatiques davantage qu'un placebo. De surcroît, elle abaisse le LDL-cholestérol, la glycémie à jeun ainsi que les concentrations de leptine, une hormone qui joue un rôle dans l'appétit et la gestion du poids<sup>(39)</sup>.

Les tocotriénols appartiennent à la famille de la vitamine E tout comme les tocophérols. Leurs effets sur la maladie du foie gras non alcoolique ont également été évalués. Ainsi, la prise de 300 mg de delta-tocotriénol pendant douze semaines a efficacement amélioré les niveaux d'enzymes hépatiques, ainsi que ceux des marqueurs de l'inflammation et du stress oxydant chez des personnes présentant une NAFLD<sup>(40)</sup>. La même équipe de chercheurs a renouvelé l'essai clinique, mais cette fois avec 300 mg deux fois par jour de delta-tocotriénols pendant vingt-quatre semaines. Là encore, les résultats montrent l'utilité d'une supplémentation en delta-tocotriénols et confirment les résultats de l'étude précédente avec en plus une réduction de la stéatose<sup>(41)</sup>.

(33) Navarro VJ et al., Silymarin in non-cirrhotics with non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS ONE*, 2019 Aug, 14(9): e0221683.

(34) Hadi Mirhashemi S et al., Effect of 8 weeks milk thistle powder (silymarin extract) supplementation on fatty liver disease in patients candidates for bariatric surgery. *Metabol Open* 2022 May 21; 14: 100190.

(35) Zhang S et al., Association between dietary raw garlic intake and newly diagnosed nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study. *European Journal of Endocrinology*, 2019; 181(6): 591-602.

(36) Kim HN et al., Efficacy and safety of fermented garlic extract on hepatic function in adults with elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr* 2017 Aug; 56(5): 1993-2002.

(37) Sangouni A.A. et al., Effect of garlic powder supplementation on hepatic steatosis, liver enzymes and lipid profile in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a double-blind randomised controlled trial. *British Journal of Nutrition*, 2020, 124: 450-456.

(38) Soleimani D et al., Effect of garlic powder supplementation on blood pressure and hs-C-reactive protein among non-alcoholic fatty liver disease patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Food Sciences & Nutrition*, 2021 May 7; 9: 3556-3562.

(39) Vadarlis A et al., Systematic review with meta-analysis: the effect of vitamin E in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of gastroenterology and pathology*. 2021 Feb; 36(2): 311-319.

(40) Pervez MA et al., Effect of delta-tocotrienol supplementation on liver enzymes, inflammation, oxidative stress and hepatic steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Turk J gastroenterology* 2018; 29: 170-176.

(41) Pervez MA et al., Delta-tocotrienol supplementation improves biochemical markers of hepatocellular injury and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Complement Ther Med* 2020 Aug; 52: 10



# VOUS POUVEZ AUSSI COMMANDER VOS NUMÉROS À L'UNITÉ

VERSION PAPIER OU PDF

## SELON LES SUJETS QUE VOUS AIMEZ...

(VOIR DERNIÈRE DE COUVERTURE)



# VITAMINE K ET ÉQUILIBRE CALCIQUE

La vitamine K est un micronutriment essentiel qui favorise la synthèse de facteurs spécifiques de la coagulation et est nécessaire à l'activation de protéines impliquées dans le métabolisme osseux et la santé du système vasculaire. Elle est ainsi indispensable à la régulation de l'équilibre du calcium dans l'organisme. Un statut déficient en vitamine K pourrait donc avoir des implications pour la santé des os et des vaisseaux sanguins.



On retrouve sous le terme vitamine K, un groupe de substances liposolubles apparentées : la vitamine K1 ou phylloquinone, d'abord identifiée pour son rôle dans le processus de formation des caillots sanguins, et la vitamine K2 qui englobe un ensemble de molécules appelées ménaquinones (MK4 à 14).

### LES PROTÉINES DÉPENDANTES DE LA VITAMINE K

Ces protéines sont dites dépendantes de la vitamine K parce qu'elles ne deviennent actives qu'une fois carboxylées. Cette réaction ne peut se faire qu'en présence de vitamine K. Parmi ces protéines, les facteurs de la coagulation II, VII, IX et X pour les plus connus, l'ostéocalcine présente dans l'os, la MGP ou protéine Gla matricielle, qui fonctionne comme un inhibiteur de la calcification vasculaire.

### LES SOURCES ALIMENTAIRES DE VITAMINE K

Dans l'alimentation occidentale, la forme de vitamine K la plus présente, bien qu'en faible quantité, est la vitamine K1 ou phylloquinone. Les légumes verts tels que le chou, les épinards, les brocolis sont les sources les plus riches, certaines légumineuses, des huiles végétales telles que celles de canola ou de soja en apportent également. La vitamine K2 est présente essentiellement dans des aliments fermentés comme le natto, un plat japonais composé de fèves de soja fermentées, et en Europe, dans les fromages. Certaines bactéries intestinales produisent également de petites quantités de vitamine K2.

Dans les compléments alimentaires, on trouve de la vitamine K1 et de la vitamine K2, le plus souvent de la ménaquinone 7.

### L'ORGANISME NE STOCKE QUE DE FAIBLES QUANTITÉS

Bien qu'elle soit liposoluble, l'organisme ne stocke que de très petites quantités de vitamine K qui sont vite épuisées sans un apport alimentaire régulier. Peut-être en raison de sa capacité limitée de stockage, l'organisme recycle la vitamine K au cours d'un cycle d'oxydoréduction. Cela permet à de petites quantités de la vitamine d'être réutilisées plusieurs fois pour la carboxylation de protéines, réduisant ainsi les besoins d'apports alimentaires.





# VITAMINE K ET MÉTABOLISME OSSEUX

La synthèse de l'ostéocalcine demande la présence de vitamine D en quantité suffisante. Pour qu'elle soit opérationnelle et joue son rôle dans le métabolisme osseux, elle doit être activée par la vitamine K. Des études montrent qu'une supplémentation en vitamine K augmente la quantité d'ostéocalcine activée. D'autres suggèrent qu'elle pourrait freiner l'ostéoporose.

L'os est un tissu vivant constitué d'une matrice organique de protéines et de différents minéraux. L'os se renouvelle en permanence par deux processus opposés de résorption et de formation étroitement associés. L'os vieilli est résorbé par des cellules osseuses, les ostéoclastes. La cavité qui s'est ainsi créée est ensuite comblée par l'os nouvellement formé par les ostéoblastes.

## L'OSTÉOPOROSE

Lorsqu'un déséquilibre se crée entre l'activité des ostéoclastes et celle des ostéoblastes au profit des premiers, c'est le développement de l'ostéoporose. Elle est caractérisée par une diminution de la masse osseuse et une altération de la structure du tissu osseux avec pour conséquence une fragilisation des os qui prédispose aux fractures. Les personnes atteintes d'ostéoporose ont un risque plus important de fractures.

Le capital osseux se constitue dès les premières années de la vie et atteint son apogée à la fin de l'adolescence. À partir de 25 ou 30 ans, la masse osseuse diminue de 3 à 5 % tous les dix ans. À la ménopause, chez la femme, cette perte osseuse s'accélère pendant une période transitoire de cinq à dix ans. Après la ménopause, une femme sur trois est concernée par l'ostéoporose. Mais les hommes ne sont pas épargnés, même s'ils ne sont touchés qu'une dizaine d'années plus tard autour de 65 ans.

## OSTÉOCALCINE ET MÉTABOLISME OSSEUX

L'ostéocalcine, un marqueur du métabolisme osseux, est synthétisée par les ostéoblastes. La présence de vitamine D est nécessaire à sa synthèse. L'ostéocalcine joue un rôle important dans le métabolisme du calcium dans les os. Pour être active, elle doit subir une carboxylation, une réaction qui nécessite la présence de suffisamment de vitamine K. C'est seulement lorsqu'elle a été carboxylée que l'ostéocalcine a une affinité pour le calcium et peut favoriser la formation d'hydroxyapatite et la minéralisation osseuse.

## LORSQUE LA VITAMINE K EST INSUFFISANTE

Lorsque la concentration sérique de vitamine K est insuffisante, le taux d'ostéocalcine non carboxylée augmente. Chez des femmes âgées, un faible niveau sérique de vitamine K et un niveau élevé d'ostéocalcine non carboxylées sont considérés comme des facteurs de risque de fracture du col du fémur. Par ailleurs, le taux sérique d'ostéocalcine non carboxylée est un indicateur de la sévérité de l'ostéoporose chez des femmes ménopausées.

Une supplémentation en vitamine K permet dans de nombreux cas d'augmenter la concentration d'ostéocalcine carboxylée. Une étude montre ainsi que 45 mg par jour de vitamine K2 pendant deux ans ont permis d'abaisser les concentrations d'ostéocalcine non carboxylée chez des femmes ménopausées depuis

(1) Yasui T et al., Effect of vitamin K2 treatment on carboxylation of osteocalcin in early postmenopausal women. *Gynecol. Endocrinol* 2006 Aug; 22(8): 455-459.

peu<sup>(1)</sup>. Ces résultats suggèrent qu'une supplémentation en vitamine K2 pourrait aider à maintenir la densité minérale osseuse.

Par ailleurs, des données épidémiologiques suggèrent qu'un faible apport ou un faible statut en vitamine K est associé à l'ostéoporose, à l'ostéopénie et au risque de fractures. Ainsi, une méta-analyse a examiné l'association pouvant exister entre la consommation alimentaire de vitamine K et ce risque. Elle a inclus 80 952 personnes et 1 114 cas de fractures. Elle montre une association inverse significative entre la consommation de vitamine K et le risque de fractures. En fait, les sujets qui avaient la consommation la plus élevée de vitamine K avaient un risque 22 % plus faible que ceux qui en consommaient le moins. Une augmentation de la consommation de vitamine K de 50 µg par jour était associée à une diminution de 3 % du risque total de fractures<sup>(2)</sup>.

### LA VITAMINE K AIDERAIT À FREINER LA PERTE OSSEUSE

Plusieurs études d'intervention ont évalué l'effet d'une supplémentation en vitamine K avec ou sans calcium ou vitamine D chez des femmes ménopausées avec des résultats parfois contradictoires concernant ses effets sur la santé osseuse.

Chez des femmes ménopausées, présentant une ostéopénie, la prise quotidienne pendant trois ans de 375 µg de vitamine K2 (MK-7), par rapport au placebo a diminué l'ostéocalcine non carboxylée. Par contre, cela n'a eu aucun effet sur les marqueurs du renouvellement osseux ou de la densité minérale osseuse. En même temps que la vitamine K ou le placebo, toutes les femmes recevaient en plus chaque jour 800 mg de calcium et 38 µg de vitamine D<sup>(3)</sup>.

La prise pendant un an de 90 µg de vitamine K2 a diminué la perte osseuse du col du fémur chez des femmes ménopausées mais n'a pas eu d'effet chez les hommes. L'ajout de 500 mg par jour de calcium et de 10 µg par jour de vitamine D n'a pas apporté de bénéfices supplémentaires<sup>(4)</sup>. 375 µg par jour de MK-7 pendant douze mois ont préservé la structure trabéculaire osseuse du tibia de femmes ménopausées pré-



sentant une ostéopénie. La quantité d'ostéocalcine non carboxylée a diminué dès trois mois de prise de vitamine K2. Dans le même temps, dans le groupe placebo, la structure trabéculaire osseuse du tibia a continué à se détériorer<sup>(5)</sup>.

Une méta-analyse a analysé les données provenant de seize études randomisées contrôlées portant sur un total de 6 425 femmes ménopausées. Les résultats de l'analyse montrent que dans dix de ces études, la prise de vitamine K2 a amélioré de façon significative la densité minérale osseuse de la colonne vertébrale, et qu'elle réduirait l'incidence des fractures. Elle a également diminué la concentration d'ostéocalcine non carboxylée. Les auteurs concluent que la vitamine K2 pourrait indirectement favoriser la minéralisation osseuse et la force des os<sup>(6)</sup>. Cependant, la majorité des études analysées ayant été réalisées au Japon, on ne sait pas si les effets bénéfiques de la vitamine K2 peuvent être étendus à d'autres pays.

Rappelons à ce sujet que l'EFSA, l'Autorité européenne de sécurité des aliments, reconnaît que la vitamine K concourt à maintenir des os normaux. Cependant, de vastes études randomisées et bien contrôlées sont encore nécessaires pour valider le rôle et l'efficacité d'une supplémentation en vitamine K.

(2) Hao G et al., Vitamin K intake and the risk of fractures. *Medicine* 2017; 96: e6725.

(3) Ron SH et al., The effect of vitamin MK-7 on bone mineral density in postmenopausal women with osteopenia, a 3-year randomized, placebo-controlled clinical trial. *Osteoporos. Int* 2021 Jan; 32(1): 185-191.

(4) Zhang Y et al., Effect of low-dose vitamin K2 supplementation on bone mineral density in middle-aged and elderly Chinese: a randomized controlled study. *Calcif Tissue Int* 2020 May; 106(5): 476-485.

(5) Ronn SH et al., Vitamin K2 (menaquinone-7) prevents age-related deterioration of trabecular bone microarchitecture at the tibia in postmenopausal women. *Eur J Endocrinol* 2016 Dec; 175(6): 541-549.

(6) Ma M-L et al., Efficacy of vitamin K2 in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Public Health* 2022; 10: 979649.



# VITAMINE K

## ET SANTÉ CARDIOVASCULAIRE

La MGP, une protéine dont l'activation dépend de la présence de vitamine K en quantité suffisante, participe à la prévention des risques cardiovasculaires en prévenant les dépôts de calcium dans les artères. Des études suggèrent qu'un apport alimentaire ou une supplémentation en vitamine K, principalement en vitamine K2, pourrait, par ce biais, avoir des effets bénéfiques sur la santé cardiovasculaire.

### RIGIDITÉ DES ARTÈRES ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

L'élasticité de la paroi des artères diminue au fil des années. L'environnement et des facteurs génétiques sont également impliqués dans cette évolution.

La rigidité artérielle est mesurée par le calcul de la vitesse de l'onde de pouls (VOP). En d'autres termes, il s'agit de la vitesse de propagation, le long de l'aorte, de l'onde produite par l'ébranlement de l'aorte au moment de l'éjection systolique. Le décalage de temps écoulé entre l'artère carotide et l'artère fémorale est mesuré par des capteurs monographiques.

Une étude française associe la rigidité des artères au risque de décès par accidents vasculaires cérébraux. Elle a été réalisée sur une cohorte de 1 715 personnes hypertendues qui ont été suivies pendant un peu plus de vingt ans. Sur cette période, les chercheurs ont constaté 157 décès dont 25 par AVC et 35 des suites d'un accident coronarien. Les résultats indiquent une augmentation du risque d'AVC de 72 % à chaque variation de la VOP de 4 mètres par seconde. Cette hausse était indépendante des facteurs de risque classiques de maladies cardiovasculaires tels que l'âge, le cholestérol, les antécédents de diabète, de tabagisme et la pression artérielle moyenne. Pour les auteurs de l'étude, il reste maintenant à vérifier sur un large échantillon de patients que la prise en compte de la VOP permet, grâce à une stratégie thérapeutique adaptée, d'améliorer le pronostic <sup>(7)</sup>.

### LES MÉCANISMES EN JEU

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'association entre rigidité artérielle et AVC. La perte d'élasticité des parois artérielles entraîne une élévation de la pression artérielle maximale systolique. Celle-ci est un facteur de remodelage et d'athérosclérose des artères carotides et des artéριοles cérébrales. L'augmentation de la rigidité artérielle favorise également l'insuffisance coronaire et l'insuffisance cardiaque qui sont également des facteurs de risque d'AVC.

### LA CALCIFICATION DES ARTÈRES

Le calcium est indispensable pour chaque cellule de l'organisme où il joue de multiples rôles. Il est notamment nécessaire au bon fonctionnement des muscles lisses dans les artères. Les processus métaboliques normaux utilisent le calcium dont ils ont besoin et éliminent l'excédent de l'organisme.

Cependant, progressivement, des dépôts de calcium peuvent s'accumuler dans la paroi des vaisseaux sanguins et notamment dans celle des artères.

Une calcification excessive des cellules recouvrant la paroi des vaisseaux sanguins peut augmenter leur rigidité et leur fragilité, gênant parfois la circulation sanguine et accroissant le risque cardiovasculaire.

La calcification des artères coronaires est un marqueur subclinique de la maladie cardiaque ou, en d'autres termes, un marqueur que l'on peut observer avant

(7) Laurent S et al., Aortic stiffness is and independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003 May; 34(5): 1203-1206.

l'apparition des symptômes. Elle donne une indication sur le contenu en calcium des plaques formées dans les artères du cœur. Les calcifications sont des dépôts de calcium au niveau de la paroi de l'intima des artères coronaires. Ils se retrouvent dans certains types de plaques d'athérosclérose dont ils représentent environ 20 % du volume.

## L'IMPLICATION DE LA VITAMINE K

La protéine MGP est exprimée dans les os, les dents, les tissus mous, le cartilage et la paroi des vaisseaux sanguins. Elle participe à la prévention des dépôts calciques dans les vaisseaux. Comme pour l'ostéocalcine, son activation nécessite la présence d'une quantité suffisante de vitamine K. Une fois activée, elle se lie au calcium en excès, l'empêchant ainsi de se déposer sur la paroi des artères.

De même, des taux plasmatiques élevés de MGP non activée sont synonymes d'un apport insuffisant en vitamine K et ont été associés à un risque accru de maladies cardiovasculaires, de diabète et de maladie rénale chronique. Ils sont également reliés à un risque plus élevé de mortalité dans la population générale.

Des chercheurs ont inclus 4 273 sujets de l'étude PREVENT pour examiner si le statut en vitamine K était en liaison avec la mortalité, qu'elle soit d'origine cardiovasculaire ou de toute autre cause. Ils ont constaté que 31 % de la population étudiée avait un statut insuffisant en vitamine K. Au cours de dix années de suivi, 270 sujets sont décédés, dont 74 de maladie cardiovasculaire. Les chercheurs ont constaté que la concentration plasmatique en MGP non activée était associée de façon curviligne à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire<sup>(8)</sup>. Une autre étude a évalué l'association existant entre la consommation de vitamine K1, de vitamine K2 et les accidents cardiovasculaires dans une communauté de 2 987 hommes et femmes vivant en Norvège. Au cours du suivi qui a duré en moyenne onze ans, 112 cas d'accidents cardiovasculaires ont été enregistrés. L'analyse des données montre qu'une consommation plus élevée de vitamine K2 était associée à un plus faible risque cardiovasculaire, alors qu'aucun lien avec la vitamine

K1 n'était observé. Pour les auteurs de l'étude, il semble important d'obtenir davantage d'informations sur l'absorption, le transport et l'activité de la vitamine K2<sup>(9)</sup>.

## LA RIGIDITÉ ARTÉRIELLE SERAIT-ELLE RÉVERSIBLE ?

Il y a encore peu de temps, on pensait de façon certaine que la calcification des vaisseaux sanguins et en particulier des artères coronaires était irréversible. Aujourd'hui, des données suggèrent qu'elle pourrait être réversible.

L'étude dite de Rotterdam indique qu'une consommation plus élevée de vitamine K2, mais pas de vitamine K1, a un solide effet protecteur sur la santé cardiovasculaire. Consommer des aliments riches en vitamine K2, en apportant au moins 32 µg par jour, réduisait de 14 % la calcification des artères, ainsi que le risque de décès par maladie cardiovasculaire. Elle diminuait également de 25 % la mortalité, quelle qu'en soit la cause<sup>(10)</sup>. Ces résultats ont été confirmés dans un essai clinique portant sur 564 femmes ménopausées. Là encore, la consommation de vitamine K2, mais probablement pas celle de vitamine K1, a été associée à une diminution de la calcification de leurs artères<sup>(11)</sup>.

Une autre étude a porté sur 244 femmes ménopausées en bonne santé. La consommation quotidienne de 180 µg de ménaquinone-7 pendant trois ans a diminué la rigidité de leurs artères. Cette diminution était d'autant plus efficace que la rigidité était importante<sup>(12)</sup>. La prise quotidienne de 180 µg de MK-7 pendant un an a induit une baisse significative de la MGP circulante non carboxylée, ainsi que de la VOP chez des participants âgés de 40 à 70 ans. Ces effets bénéfiques ont été observés uniquement chez les femmes. Au début de l'étude, les concentrations circulantes de MGP étaient au-dessus de la moyenne de la population générale<sup>(13)</sup>.

Plusieurs essais randomisés contrôlés sont en cours pour approfondir le rôle de la vitamine K dans la prévention des maladies cardiovasculaires et confirmer ces premiers résultats prometteurs.

(8) Riphagen IJ et al., Prevalence and effects of functional vitamin K insufficiency; the PREVENT study. *Nutrients* 2017; 9: 1334.

(9) Haugsgjerd TR et al., Association of dietary vitamin K and risk of coronary heart disease in middle-age adults: the hordaland health study cohort. *BMJ open* 2020; 10:e035953.

(10) Geleijnse JM et al., Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart: the Rotterdam Study. *J Nutr* 2004; 134(11): 3100-3105.

(11) Beulens JWJ et al., High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification. *Atherosclerosis* 2009 Apr; 203(2): 489-493.

(12) Knapen MHJ et al., Menaquinone-7 supplementation improves arterial stiffness in healthy postmenopausal women. A double-blind randomized clinical trial. *Thromb Haemost* 2015 May; 113(5): 1135-1144.

(13) Vermeer C. Effect of menaquinone-7 (vitamin K2) on vascular elasticity in healthy subjects: results from a one year study. *Vascul Dis Ther*, 2020; 5.



## ANTICOAGULANTS, OSTÉOPOROSE ET CALCIFICATION DES ARTÈRES



Depuis les années 1990, on sait que les anticoagulants oraux, antagonistes de la vitamine K inhibent la carboxylation de protéines, une étape indispensable à la synthèse des facteurs de coagulation II, VII, IX et X. En même temps, ils inhibent également celle de l'ostéocalcine ou de la MGP. Ils préviennent aussi le recyclage de la vitamine K.

Dans des expérimentations sur des modèles animaux, la prise d'anticoagulants antagonistes de la vitamine K est liée à une augmentation de la calcification vasculaire, malgré l'apport concomitant de vitamine K à dose normale <sup>(14)</sup>. Cette calcification semble réversible avec un apport élevé en vitamine K1 ou K2. D'autres études suggèrent que seul un apport en vitamine K2 permet d'inhiber la calcification artérielle <sup>(15)</sup>.

Par ailleurs, plusieurs études montrent qu'un traitement de longue durée par anticoagulant par voie orale comme la warfarine est associé à une déminéralisation osseuse <sup>(16)</sup> et augmente le risque de fracture de la hanche <sup>(17)</sup>.

Cependant, des quantités importantes de vitamine K apportées par l'alimentation ou par des compléments alimentaires sont susceptibles d'inhiber ou de réduire l'effet anticoagulant des antivitamines K. On demande généralement aux personnes prenant de la warfarine d'avoir une consommation toujours égale d'aliments apportant de la vitamine K, de façon à ne pas perturber la stabilité de l'effet anticoagulant.

Quelques études ont également regardé l'influence d'une supplémentation avec de faibles doses de MK-7 sur l'INR (International Normalized Ratio) chez des personnes sous antivitamine K. Certaines montrent qu'elle influence la sensibilité de certains individus à l'anticoagulant. L'usage de suppléments de vitamine K doit donc être évité chez les personnes suivant un tel traitement dans l'attente de données supplémentaires <sup>(18)</sup>.

(14) Schurgers LJ et al., Regression of Warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamine K in rats. *Blood*. 2007 Avril; 109(7): 2823-2831.

(15) Spronk HMH et al., Tissue specific utilization of menaquinone-4 results in prevention of arterial calcification in warfarin treated rats. *J Vasc Res* 2003 Dec; 40(6): 531e537.

(16) Amizuka N et al., Warfarin administration disrupts the assembly of mineralized nodules in osteoids. *J Electron Microscop* 2009; 58: 55-65.

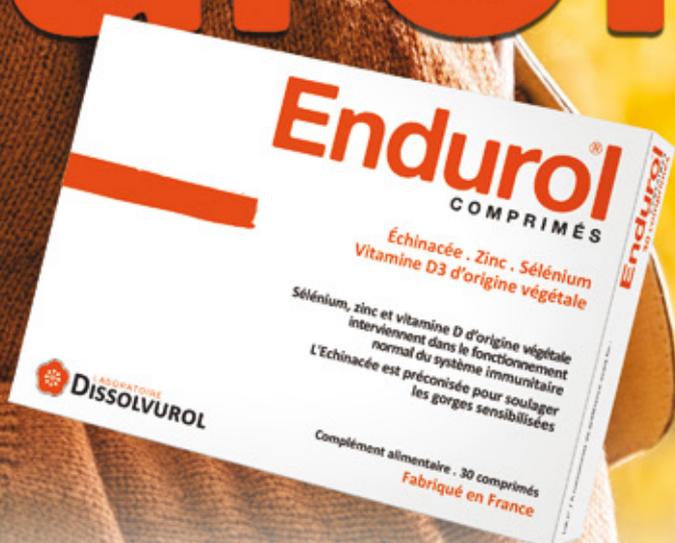
(17) Sato Y et al., Long-term oral anticoagulation reduces bone mass in patients with previous hemispheric infarction and nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke* 1997; 28: 2390-2394.

(18) Theuvsissen E et al., Effect of low-dose supplements of menaquinone-7 (vitamine K2) on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationship in healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2013 Jun; 11(6): 1085-1092.

Stimulez efficacement  
votre immunité !

# Endurol®

Vos défenses immunitaires ont  
une meilleure efficacité grâce à  
la triple-action de l'Échinacée  
pourpre, du Zinc, du Sélénium  
et de la Vitamine D3 végétale



Boîte de 30 comprimés

Prix conseillé : 13€

En pharmacie et sur les sites internet de produits de santé

 LABORATOIRE  
**DISSOLVUROL**

**Fabriqué en France**

Retrouvez tous nos produits sur  
[www.dissolvurol.com](http://www.dissolvurol.com)

