



**UNIVERSITE D'ANGERS**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

**Année 2015**

**N° .....**

**THESE**

**pour le**

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Qualification en : MEDECINE GENERALE**

**Par**

*Anne SOUTIF-VEILLON*

**Née le 5 octobre 1988 à Mayenne (53)**

---

**Présentée et soutenue publiquement le : 10 juin 2015**

---

***ASSOCIATION ENTRE APPORTS ALIMENTAIRES EN VITAMINE K  
ET PLAINE MNESIQUE  
CHEZ LA PERSONNE AGEE VIVANT A DOMICILE.***

---

**Président : Monsieur le Professeur BEAUCHET Olivier**

**Directeur : Monsieur le Docteur ANNWEILER Cédric**

# **LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE D'ANGERS**

---

**Doyen**

Pr. RICHARD

**Vice doyen recherche**

Pr. PROCACCIO

**Vice doyen pédagogie**

Pr. COUTANT

**Doyens Honoraire**s : Pr. EMILE, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. SAINT-ANDRÉ

**Professeur Émérite** : Pr. Gilles GUY, Pr. Jean-Pierre ARNAUD

**Professeurs Honoraire**s : Pr. ACHARD, Pr. ALLAIN, Pr. ALQUIER, Pr. BASLÉ, Pr. BIGORGNE, Pr. BOASSON, Pr. BOYER, Pr. BREGEON, Pr. CARBONNELLE, Pr. CARON-POITREAU, Pr. M. CAVELLAT, Pr. COUPRIS, Pr. DAUVER, Pr. DELHUMEAU, Pr. DENIS, Pr. DUBIN, Pr. EMILE, Pr. FOURNIÉ, Pr. FRANÇOIS, Pr. FRESSINAUD, Pr. GESLIN, Pr. GINIÈS, Pr. GROSIEUX, Pr. GUY, Pr. HUREZ, Pr. JALLET, Pr. LARGET-PIET, Pr. LARRA, Pr. LE JEUNE, Pr. LIMAL, Pr. MARCAIS, Pr. PARÉ, Pr. PENNEAU, Pr. PENNEAU-FONTBONNE, Pr. PIDHORZ, Pr. POUPLARD, Pr. RACINEUX, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. RONCERAY, Pr. SIMARD, Pr. SORET, Pr. TADEI, Pr. TRUELLE, Pr. TUCHAIS, Pr. VERRET, Pr. WARTEL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

<b>ABRAHAM Pierre</b>	Physiologie
<b>ASFAR Pierre</b>	Réanimation
<b>AUBÉ Christophe</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>AUDRAN Maurice</b>	Rhumatologie
<b>AZZOUI Abdel-Rahmène</b>	Urologie
<b>BARON Céline</b>	Médecine générale
<b>BARTHELAIX Annick</b>	Biologie cellulaire
<b>BATAILLE François-Régis</b>	Hématologie ; Transfusion
<b>BAUFRETON Christophe</b>	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
<b>BEAUCHET Olivier</b>	Gériatrie et biologie du vieillissement
<b>BEYDON Laurent</b>	Anesthésiologie-réanimation
<b>BIZOT Pascal</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologique
<b>BONNEAU Dominique</b>	Génétique
<b>BOUCHARA Jean-Philippe</b>	Parasitologie et mycologie
<b>CALÈS Paul</b>	Gastroentérologie ; hépatologie
<b>CAMPONE Mario</b>	Cancérologie ; radiothérapie
<b>CAROLI-BOSC François-Xavier</b>	Gastroentérologie ; hépatologie
<b>CHABASSE Dominique</b>	Parasitologie et mycologie
<b>CHAPPARD Daniel</b>	Cytologie et histologie
<b>COUTANT Régis</b>	Pédiatrie
<b>COUTURIER Olivier</b>	Biophysique et Médecine nucléaire
<b>CUSTAUD Marc-Antoine</b>	Physiologie
<b>DARSONVAL Vincent</b>	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
<b>de BRUX Jean-Louis</b>	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
<b>DESCAMPS Philippe</b>	Gynécologie-obstétrique
<b>DIQUET Bertrand</b>	Pharmacologie
<b>DUVERGER Philippe</b>	Pédopsychiatrie
<b>ENON Bernard</b>	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
<b>FANELLO Serge</b>	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>FOURNIER Henri-Dominique</b>	Anatomie
<b>FURBER Alain</b>	Cardiologie

<b>GAGNADOUX</b> Frédéric	Pneumologie
<b>GARNIER</b> François	Médecine générale
<b>GARRÉ</b> Jean-Bernard	Psychiatrie d'adultes
<b>GOHIER</b> Bénédicte	Psychiatrie
<b>GRANRY</b> Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation
<b>GUARDIOLA</b> Philippe	Hématologie ; transfusion
<b>HAMY</b> Antoine	Chirurgie générale
<b>HUEZ</b> Jean-François	Médecine générale
<b>HUNAULT-BERGER</b> Mathilde	Hématologie ; transfusion
<b>IFRAH</b> Norbert	Hématologie ; transfusion
<b>JEANNIN</b> Pascale	Immunologie
<b>JOLY-GUILLOU</b> Marie-Laure	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
<b>LACCOURREYE</b> Laurent	Oto-rhino-laryngologie
<b>LASOCKI</b> Sigismond	Anesthésiologie-réanimation
<b>LAUMONIER</b> Frédéric	Chirurgie infantile
<b>LEFTHÉRIOTIS</b> Georges	Physiologie
<b>LEGRAND</b> Erick	Rhumatologie
<b>LERMITE</b> Emilie	Chirurgie générale
<b>LEROLLE</b> Nicolas	Réanimation
<b>LUNEL-FABIANI</b> Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
<b>MALTHIÉRY</b> Yves	Biochimie et biologie moléculaire
<b>MARTIN</b> Ludovic	Dermato-vénéréologie
<b>MENEI</b> Philippe	Neurochirurgie
<b>MERCAT</b> Alain	Réanimation
<b>MERCIER</b> Philippe	Anatomie
<b>MILEA</b> Dan	Ophtalmologie
<b>NGUYEN</b> Sylvie	Pédiatrie
<b>PELLIER</b> Isabelle	Pédiatrie
<b>PICHARD</b> Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
<b>PICQUET</b> Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
<b>PODEVIN</b> Guillaume	Chirurgie infantile
<b>PROCACCIO</b> Vincent	Génétique
<b>PRUNIER</b> Fabrice	Cardiologie
<b>REYNIER</b> Pascal	Biochimie et biologie moléculaire
<b>RICHARD</b> Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
<b>RODIEN</b> Patrice	Endocrinologie et maladies métaboliques
<b>ROHMER</b> Vincent	Endocrinologie et maladies métaboliques
<b>ROQUELAURE</b> Yves	Médecine et santé au travail
<b>ROUGÉ-MAILLART</b> Clotilde	Médecine légale et droit de la santé
<b>ROUSSEAU</b> Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques
<b>ROUSSEAU</b> Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
<b>ROUSSELET</b> Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
<b>ROY</b> Pierre-Marie	Thérapeutique
<b>SAINT-ANDRÉ</b> Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques
<b>SENTILHES</b> Loïc	Gynécologie-obstétrique
<b>SUBRA</b> Jean-François	Néphrologie
<b>URBAN</b> Thierry	Pneumologie
<b>VERNY</b> Christophe	Neurologie

**WILLOTEAUX Serge**

**ZAHAR Jean-Ralph**

**ZANDECKI Marc**

Radiologie et imagerie médicale

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Hématologie ; transfusion

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**ANNAIX Claude**

Biophysique et médecine nucléaire

**ANNWEILER Cédric**

Gériatrie et biologie du vieillissement

**AUGUSTO Jean-François**

Néphrologie

**BEAUVILLAIN Céline**

Immunologie

**BELIZNA Cristina**

Médecine interne

**BELLANGER William**

Médecine générale

**BLANCHET Odile**

Hématologie ; transfusion

**BOURSIER Jérôme**

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

**BRIET Marie**

Pharmacologie

**CAILLIEZ Éric**

Médecine générale

**CAPITAIN Olivier**

Cancérologie ; radiothérapie

**CASSEREAU Julien**

Neurologie

**CHEVAILLER Alain**

Immunologie

**CHEVALIER Sylvie**

Biologie cellulaire

**CONNAN Laurent**

Médecine générale

**CRONIER Patrick**

Chirurgie orthopédique et traumatologique

**de CASABIANCA Catherine**

Médecine générale

**DINOMAIS Mickaël**

Médecine physique et de réadaptation

**DUCANCELLÉ Alexandra**

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**DUCLUZEAU Pierre-Henri**

Nutrition

**FERRE Marc**

Biologie moléculaire

**FORTRAT Jacques-Olivier**

Physiologie

**HINDRE François**

Biophysique

**JEANGUILLAUME Christian**

Biophysique et médecine nucléaire

**JOUSSET-THULLIER Nathalie**

Médecine légale et droit de la santé

**KEMPF Marie**

Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière

**LACOEUILLE Franck**

Biophysique et médecine nucléaire

**LETOURNEL Franck**

Biologie cellulaire

**MARCHAND-LIBOUBAN Hélène**

Histologie

**MAY-PANLOUP Pascale**

Biologie et médecine du développement et de la reproduction

**MESLIER Nicole**

Physiologie

**MOUILLIE Jean-Marc**

Philosophie

**PAPON Xavier**

Anatomie

**PASCO-PAPON Anne**

Radiologie et Imagerie médicale

**PENCHAUD Anne-Laurence**

Sociologie

**PIHET Marc**

Parasitologie et mycologie

**PRUNIER Delphine**

Biochimie et biologie moléculaire

**PUISSANT Hugues**

Génétique

**SIMARD Gilles**

Biochimie et biologie moléculaire

**TANGUY-SCHMIDT Aline**

Hématologie ; transfusion

**TURCANT Alain**

Pharmacologie

# **COMPOSITION DU JURY**

**Président du jury :**

**Monsieur le Professeur BEAUCHET Olivier**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur ANNWEILER Cédric**

**Membres du jury :**

**Madame le Docteur DEBOISJOLLY-BONNEFOI Jehanne-Marie**

**Monsieur le Professeur GARNIER François**

**Monsieur le Docteur ANNWEILER Cédric**

## **REMERCIEMENTS**

Au *Pr Beauchet*, pour avoir accepté de me lire, et de présider le jury de ma thèse

Au *Dr Annweiler*, pour être à l'origine de ce travail, et pour avoir accepté de diriger cette thèse

Au *Pr Garnier*, pour avoir accepté de me lire, et de participer au jury de ma thèse

Au *Dr Deboisjolly-Bonnefoi*, pour avoir accepté de me lire et de participer au jury de ma thèse, ainsi que pour le temps dédié et les conseils donnés lors de mon semestre au CHU

A mes parents, *Patrick* et *Martine*, pour leur soutien permanent, sans qui je ne serai pas arrivée là aujourd’hui

A mon frère, *Matthieu*

A ma grand-mère *Fernande* et mon grand-père *Gaston*, parti trop tôt

A mes grands-parents *René* et *Renée*

A toute ma famille et ma belle-famille

A mes amis, dont *Xéna* pour son écoute perpétuelle, *Yéti* pour m'avoir supportée toutes ces années de colocation, *Polo* pour sa générosité et ses talents de réalisatrice de film, *Flavien* pour ses talents d'informaticien, *Anne-Cécile* pour ses talents de biostatisticienne,... et tous les autres, mayennais et non mayennais !

A *Brendan*, à *Clémence*, les deux amours de ma vie

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : antagoniste de la vitamine K

CIRS-G : *Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics*

CLIP : *Cognition and LIPophilic vitamins*

FFQ : *Food Frequency Questionnaire*

GAS6 : *Growth Arrest-Specific gene 6 protein*

GDS : *Geriatric Depression Scale*

GGCX : gamma-glutamyl carboxylase

IADL : *Instrumental Activities of Daily Living*

IMC : indice de masse corporelle

MA : maladie d'Alzheimer

MAC-Q : *Memory Complaint Questionnaire*

MCI : *Mild Cognitive Impairment*

MCIA : *Mild Cognitive Impairment with only amnesia*

MK4 : menaquinone 4

MMSE : *Mini Mental Status Examination*

SNC : système nerveux central

TSH : *Thyroid Stimulating Hormone*

VKDP : *Vitamin K-Dependent Proteins*

## TABLE DES MATIERES

TITRE.....	1
LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE MEDECINE D'ANGERS.....	2
COMPOSITION DU JURY.....	5
REMERCIEMENTS .....	6
LISTE DES ABREVIATIONS .....	7
TABLE DES MATIERES .....	8
INTRODUCTION.....	10
Contexte épidémiologique.....	10
Quelques définitions .....	10
La plainte mnésique.....	12
Intérêt du diagnostic précoce de la démence chez les patients se plaignant de troubles de mémoire.....	13
Rôles de la vitamine K.....	14
Objectifs du travail de Thèse .....	16
MATERIEL ET METHODE .....	17
Population .....	17
Matériel.....	17
Analyses statistiques.....	19
RESULTATS .....	21
DISCUSSION .....	28
Interprétation des résultats.....	28
Comparaison avec la littérature .....	30
Force de l'étude .....	31
Analyse des biais .....	31
Formulation d'une autre hypothèse .....	33
CONCLUSION .....	35
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	36

LISTE DES FIGURES .....	38
LISTE DES TABLEAUX .....	39
ANNEXES .....	40
Annexe 1 : score de MAC – Q .....	40
Annexe 2 : FFQ-Vitamine K .....	41
Annexe 3 : Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer, NINCDS-ADRDA.....	48
Annexe 4 : article en anglais.....	49
RESUME.....	76

# INTRODUCTION

## Contexte épidémiologique

La prévalence mondiale des démences est estimée à plus de 24 millions de patients, avec environ 4.6 millions de nouveaux cas chaque année, soit un nouveau cas toutes les 7 secondes (1). La maladie d'Alzheimer (MA), maladie neuro-dégénérative d'évolution progressive, est la cause la plus fréquente de démence et représente au moins les deux tiers des cas. Elle génère un handicap sévère avec un lourd retentissement économique. La MA constitue la cause principale de perte d'autonomie du sujet âgé et le motif principal d'entrée en institution. Elle débute avant le stade démentiel avec l'apparition de troubles cognitifs et éventuellement des troubles du comportement ou de la personnalité (2).

## Quelques définitions

La mémoire regroupe les processus permettant d'apprendre de nouvelles informations, de les conserver et de les retrouver. Les étapes de mémorisation sont l'encodage, la consolidation et la restitution. C'est un ensemble de processus cognitifs élaborés, en lien étroit avec les autres fonctions cognitives (3) que sont le langage, les praxies, les gnosies, les fonctions exécutives, l'orientation dans le temps et dans l'espace, l'attention, le jugement ou le raisonnement (4). Le modèle structural de la mémoire selon Endel Tulving (1995) distingue 5 systèmes de mémoire : la mémoire procédurale, le système de représentation perceptive, la mémoire sémantique (celle du savoir partagé de notre culture), la mémoire de travail et la mémoire épisodique (celle des souvenirs vécus, emprunts d'émotion, datés et localisés) (**tableau I**). On parle de mémoire verbale lorsque les mécanismes de mémorisation sont langagiers (3).

**Tableau I : Modèle structural de la mémoire selon Endel Tulving (1995) (4)**

<b>Mémoire procédurale</b>	Apprentissage d'habiletés perceptivo-motrices (le « savoir faire », rouler à bicyclette par exemple) et cognitives, et dans le conditionnement
<b>Système de représentation perceptive</b>	Ebauches perceptives des éléments constitutifs de la mémoire sémantique : connaissance relative à la forme et à la structure des mots (en modalité orale ou écrite), des objets, des visages, permettant ainsi

	d'optimiser la perception
<b>Mémoire sémantique</b>	Acquisition et rétention de connaissances générales sur le monde
<b>Mémoire de travail</b>	Maintien temporaire d'une petite quantité d'information pendant une durée brève, à des fins de manipulation de ces informations lors de diverses activités cognitives
<b>Mémoire épisodique</b>	Souvenir et conscience des événements personnellement vécus dans un contexte spatial et temporel particulier

Le diagnostic de syndrome démentiel se définit, selon le DSM IV-TR, par l'apparition de troubles cognitifs multiples se manifestant par une altération progressive et acquise de la mémoire, associée à une autre perturbation cognitive, évoluant depuis au moins 6 mois, présentant un retentissement sur le fonctionnement social ou professionnel et sur les activités de la vie quotidienne, sans rattachement à une pathologie somatique ou psychiatrique (4).

La MA se définit, selon le DSM-IV, par l'apparition de déficits cognitifs multiples, non dus à d'autres affections du système nerveux central ou d'autres affections générales ou psychiatriques, avec une altération de la mémoire associée à une ou plusieurs autres perturbations cognitives (telles que l'aphasie, l'apraxie, l'agnosie ou une dysfonction exécutive) entraînant une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentant un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur, avec un début progressif et un déclin continu (4). Les critères de diagnostic de la MA selon NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's disease and related disorders association*) rendent compte d'une probabilité variable de MA selon divers critères (**annexe 3**).

Les nouveaux critères de la MA élargissent le diagnostic à différentes étapes par la reconnaissance des phases pré-cliniques et l'individualisation d'un *Mild Cognitive Impairment* (MCI) ou trouble neurocognitif mineur lié à la MA. L'évolution de la MA se fait en effet sur plusieurs années et trois stades précliniques de MA ont été proposés (amyloïdose cérébrale asymptomatique, amyloïdose cérébrale asymptomatique + neuro-dégénérescence, et amyloïdose cérébrale + neuro-dégénérescence + déclin cognitif minime) (5). Les nouvelles recommandations abandonnent aussi le cadre limitatif de la présentation exclusivement amnésique de la MA (5).

Les critères cliniques du MCI associent une plainte de mémoire de la part du patient ou de l'entourage, une atteinte objective de la mémoire au travers de tests avec des performances déficitaires aux épreuves psychométriques par rapport à des sujets de même âge et de même niveau socio-culturel, un respect des autres fonctions cognitives, l'absence de modification des activités quotidiennes et l'absence de critères de démence. Cette définition a évolué au cours des dernières années, pour rendre compte de plaintes et de troubles objectivables affectant les fonctions cognitives autres que la mémoire, déclinant ainsi le MCI en différents sous-types (6) : le SDI (*Single Domain Impairment*) si la plainte et le déficit ne concernent qu'un domaine hors de la mémoire, le MCIA (*Mild Cognitive Impairment with amnesia*) si la plainte et le déficit ne concernent que la mémoire, le MDI (*Multiple Domain Impairment*) si plusieurs fonctions sont concernées et lorsque la mémoire est atteinte on parle alors de MDIA (*Multiple Domain Impairment with amnesia*) (7). Les sujets avec un profil MCIA sont ceux qui ont le plus de risques d'évoluer vers une MA dans un délai variable non établi (7). Les patients MCI avec atteintes mnésiques et les sujets avec une plainte cognitive présentent certaines altérations électroencéphalographiques typiques des anomalies révélées dans les électroencéphalogrammes corticaux de repos de patients atteints de MA (8). Les patients MCI et les patients atteints de MA ne diffèrent pas selon le niveau de la plainte mnésique (9).

## La plainte mnésique

La plainte mnésique se définit comme « le sentiment d'une diminution de son efficience mnésique, de ses capacités à acquérir des informations et retrouver spontanément des notions connues de la personne elle-même » (10). La plainte mnésique est la plus fréquente des plaintes cognitives (3). La plainte mnésique est banale et fréquente à tout âge, par exemple aux Pays-Bas, l'étude Ponds de 1998 retrouve une fréquence de plainte mnésique à 40 % chez 1971 sujets âgés de 24 à 86 ans. Il existe néanmoins un effet-âge avec une élévation de la fréquence de la plainte mnésique avec l'âge (11). La mémoire épisodique est la mémoire le plus souvent atteinte lors d'une plainte mnésique (5). Il existe 2 types de plaintes mnésiques : la plainte « bénigne » et la plainte suspecte d'être annonciatrice de démence (11). Il faut aussi distinguer la plainte exprimée spontanément par le patient ou son entourage de la plainte ressentie au travers de tests et questionnaires dédiés ; la plainte est suspecte si elle est présentée par l'entourage ou est plus importante pour l'entourage que pour le sujet, s'il existe une restriction de l'activité quotidienne du sujet, des modifications du comportement et s'il y

a une absence de facilitation par l'indication lors de l'examen (11). La plainte mnésique est aussi suspecte lorsque son caractère est récent et lorsqu'il existe le sentiment d'être moins performant que ses pairs (7).

La plainte mnésique est le maître symptôme du MCI. Le MCI est aujourd'hui possiblement annonciateur d'une maladie neuro-dégénérative, notamment la MA (7). Cependant, la seule plainte cognitive est un indicateur trop flou car 70% des sujets âgés de 70 ans se plaindraient de leur mémoire si on leur posait la question (12). Toutes les études à ce jour ne concordent pas pour dire qu'une plainte mnésique est annonciatrice de démence. La plainte mnésique n'est effectivement pas spécifique de la MA, mais est aussi associée à la dépression, l'anxiété, certains types de personnalité, un haut niveau d'éducation et un certain niveau de connaissances concernant la mémoire (7). D'ailleurs, les proches avec un antécédent de syndrome dépressif, d'un patient atteint de MA, présentent plus souvent une plainte mnésique que les autres (13).

La présence d'une plainte mnésique contribue à augmenter le risque d'un déclin cognitif futur (14) mais la plainte subjective n'est pas prédictrice du niveau de trouble cognitif (du MCI à la démence) (15).

## **Intérêt du diagnostic précoce de la démence chez les patients se plaignant de troubles de mémoire**

Dans l'état actuel des connaissances, le dépistage de la MA ou apparentée n'est pas recommandé en population générale. Néanmoins, la plainte mnésique, fréquemment rencontrée en population générale, justifie des investigations afin d'étayer la démarche diagnostique. L'intérêt est de savoir si cette plainte témoigne ou non d'une entrée dans une maladie démentielle. Il s'agit aujourd'hui d'un problème majeur, de santé publique, devant l'augmentation du nombre de cas de MA, avec le vieillissement de la population. Son intérêt à être évalué en ambulatoire est d'autant plus important, dans le cadre du dépistage, et aisément réalisable, avec le questionnaire *Memory Complaint Questionnaire* (MAC-Q) (16). Ce questionnaire est un outil de mesure de la plainte mnésique chez les sujets ne présentant pas de troubles cognitifs ; mais il est aussi fortement associé au statut affectif. De par sa brièveté, seulement 6 questions, le MAC-Q est un outil facile à utiliser dans la population générale.

Cependant, la plainte mnésique, et particulièrement son substrat somatique, reste incomplètement comprise, et des travaux restent nécessaires pour mieux l’appréhender et éventuellement établir les bases d’une « biologie de la plainte mnésique ».

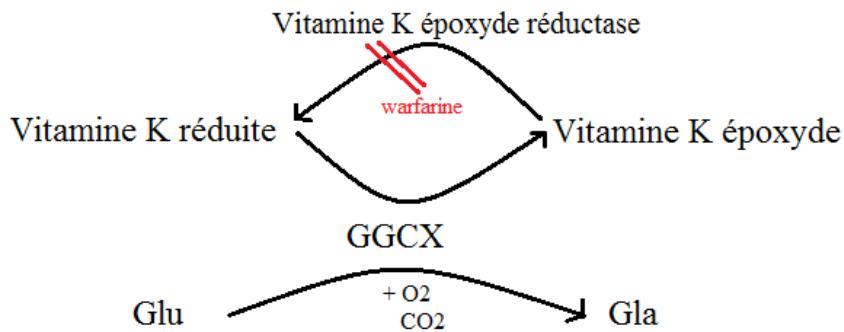
## Rôles de la vitamine K

La vitamine K, une des quatre vitamines liposolubles, est bien connue pour son implication dans la cascade de la coagulation, étant le cofacteur de la gamma-glutamyl carboxylase (GGCX), enzyme permettant l’activation biologique de certaines protéines.

La GGCX entraîne la carboxylation des résidus glutamates des protéines en acide gamma-carboxy-glutamique (**figure 1**) (17), permettant ainsi la chélation d’ions calciques et donc l’interaction avec notamment des phospholipides. Les protéines concernées, appelées les protéines-vitamine K-dépendantes (VKDP), sont les protéines impliquées dans la cascade la coagulation (facteur II, VII, IX, X, protéine C, protéine S) mais aussi des protéines impliquées dans le système nerveux central, telles que *growth arrest-specific gene 6 protein* (GAS 6, ligand pour des thyrosines kinases, impliqué dans la régulation de la croissance et de l’apoptose cellulaire) ainsi que l’ostéocalcine (impliquée dans la calcification du tissu osseux) (18).

**Figure 1 : Schéma simplifié du cycle de la vitamine K**

### CYCLE DE LA VITAMINE K



GGCX : gamma-glutamyl carboxylase

Glu : acide glutamique

Gla : acide gamma-carboxy-glutamique

G.Ferland et son équipe ont suggéré que la vitamine K pouvait avoir un rôle majeur dans le maintien des fonctions cognitives à un âge avancé. Une expérience menée sur des rats a montré que chez des rats âgés de 20 mois (équivalent à environ 80 ans chez l'humain), soumis à de faibles apports en vitamine K, présentaient plus de difficultés dans des tâches d'apprentissage et de mémorisation (19). Par ailleurs, l'exposition fœtale aux dérivés de la warfarine, antagoniste de la vitamine K (AVK), durant le premier trimestre de grossesse a montré des anomalies du développement du système nerveux central (SNC) (20), ce qui suggère donc un rôle majeur de la vitamine K au sein du SNC.

La vitamine K correspond à un ensemble de substances ayant une structure chimique et des propriétés biologiques communes. Le point commun de ces substances est un noyau naphtoquinone, mais ces substances diffèrent les unes des autres selon leur structure en position 3.

La vitamine K se présente principalement sous 2 formes (17). :

- la phylloquinone (= vitamine K1) : synthétisée par les plantes, constitue la principale source de vitamine K d'origine alimentaire (grande quantité dans les légumes verts à feuille et certaines huiles)
- la ménaquinone (= vitamine K2) : d'origine bactérienne, produite notamment dans la flore intestinale, qui peut aussi se trouver dans certains aliments d'origine animale et certains fromages ; quand à la ménaquinone de type 4 (MK4), elle n'est pas un produit d'origine bactérienne mais est connue pour être synthétisée à partir de la vitamine K1.

La vitamine K, intervient dans la physiologie cérébrale, notamment en activant la protéine GAS6 (survie et croissance cellulaire, rôle dans la myélinisation et rôle anti-inflammatoire) et la protéine S, protéine anticoagulante entraînant une protection neuronale lors d'atteintes ischémiques ou hypoxiques (17, 20, 21).

La vitamine K joue également un rôle structural par le biais de la synthèse des sphingo-lipides, importante classe de lipides présents en concentration élevée dans les membranes cellulaires cérébrales ; les sphingolipides sont maintenant aussi connus pour participer à d'importants évènements cellulaires tels que la prolifération, la différenciation, la sénescence et l'interaction inter-cellulaire et la transformation. Les concentrations des différents types de sphingolipides varient selon l'apport alimentaire en phylloquinone (17, 20, 21).

Dans la majorité des tissus extra-hépatiques, la vitamine K est présente sous sa forme phylloquinone et MK4 ; mais dans le cerveau, la vitamine K apparaît majoritairement sous la

forme MK4, présente dans les plus hautes concentrations dans le mésencéphale et la moelle épinière et dans les plus basses concentrations dans le cervelet, le bulbe olfactif, le thalamus, l'hippocampe et le striatum (17).

Des études pré-cliniques ont récemment mis en évidence un lien entre l'altération du métabolisme des sphingolipides et le déclin cognitif et la survenue des maladies neuro-dégénératives (17, 20, 21). En effet, dans une étude récente conduite par G.Ferland, il a été montré que les taux moyens de phylloquinone étaient significativement plus bas chez les participants atteints de MA que chez les patients contrôle (17, 20). De plus, N. Presse a démontré qu'une concentration sérique plus élevée en phylloquinone était associée à une meilleure performance de mémoire verbale épisodique (21).

## **Objectifs du travail de Thèse**

Sur la base des données bibliographiques récentes témoignant d'un rôle de la vitamine K dans le fonctionnement cérébral, et de la mise en évidence d'une association chez la personne âgée entre la concentration de vitamine K et la MA, spécifiquement la performance en mémoire épisodique, nous avons formulé l'hypothèse que la vitamine K pourrait influencer la trajectoire cognitive de la personne âgée.

L'objectif de notre travail de Thèse était de déterminer si des apports bas de vitamine K dans l'alimentation étaient associés à une plainte mnésique marquée chez la personne âgée. Pour cela, nous avons réalisé une étude originale chez des patients âgés suivis dans le service de Gérontologie Clinique du CHU d'Angers.

## MATERIEL ET METHODE

Cette étude quantitative monocentrique observationnelle transversale descriptive et analytique, s'inscrit dans un projet plus large au CHU d'Angers, l'étude CLIP (*Cognition and LIPophilic vitamins*), approuvée par le Comité d'Ethique du CHU d'Angers, en partenariat avec l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (IUGM). L'étude CLIP a cherché à évaluer les relations entre vitamines lipophiles, cognition et plaintes mnésiques chez les patients âgés, hospitalisés ou vus en consultation dans le service de gériatrie du CHU d'Angers.

### Population

Les critères de sélection étaient les patients participants âgés de 65 ans et plus, recrutés dans l'étude CLIP et vivant à domicile, dont le consentement a été obtenu et n'ayant pas émis d'opposition à ce que leurs données médico-biologiques soient utilisées dans le cadre de la recherche clinique. Les patients recrutés dans l'étude CLIP étaient les patients âgés de 65 ans et plus, hospitalisés ou vus en consultation dans le service de Gériatrie Aigüe du CHU d'Angers, de février à avril 2014. Tous les patients ont bénéficié d'un examen médical standardisé comprenant un interrogatoire, un examen clinique complet, une évaluation gériatrique standardisée, une évaluation neuropsychologique, la réalisation de questionnaires et de prélèvements sanguins.

### Matériel

#### Variable indépendante :

La variable principale étudiée est l'apport alimentaire en vitamine K évalué sur les douze derniers mois avec le questionnaire de fréquence alimentaire, le *Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaire* (FFQ), validé par Nancy Presse (22).

Le FFQ est considéré comme le seul outil pratique et abordable pour évaluer une consommation alimentaire habituelle ; N. Presse a créé un FFQ mesurant spécifiquement les apports alimentaires en vitamine K, le Vitamine K-FFQ, se déclinant en 50 items pour une évaluation sur les 12 derniers mois. Il a été démontré que les apports de vitamine K mesurés

par le questionnaire Vitamine K-FFQ étaient significativement plus élevés que ceux obtenus par le biais d'un enregistrement alimentaire sur 5 jours non consécutifs, cependant il existe une bonne concordance entre ces 2 méthodes ( $\kappa=0.60$ ,  $P<0.001$ ). Le questionnaire Vitamine K-FFQ est réalisé en 30 min environ. L'apport alimentaire estimé en vitamine K se calcule pour chaque aliment en multipliant la quantité de phylloquinone par aliment, la fréquence de consommation et le type de portion (petite/moyenne/grande avec coefficient allant respectivement de 0,5 à 1,5).

### **Variable dépendante : la plainte mnésique subjective**

Le critère de jugement principal était le *Memory Complaint Questionnaire* (MAC-Q) (**annexe 1**), évaluant la plainte mnésique. Le MAC-Q est un questionnaire facilement réalisable comportant six items où le patient doit comparer sa mémoire actuelle à sa mémoire cinq ans auparavant pour cinq items dans différentes situations de la vie quotidienne (se rappeler d'une personne, de numéros, de faits que l'on vient de lire, d'actes programmés à court terme, du lieu où sont rangés les objets) et de dix ans pour un item. Ce dernier item porte sur l'appréciation globale du patient de sa mémoire actuelle comparativement à sa mémoire dix ans auparavant. Le participant pouvait répondre en cochant l'une des cinq cases graduées de 'beaucoup mieux' (5 points) à 'beaucoup moins bien' (1 point). Le total était de 30 points maximum et un résultat inférieur ou égal à 15 rapportait une plainte mnésique significative. TH Crook a validé la fiabilité du questionnaire MAC-Q (23).

Les potentiels facteurs de confusion pris en compte pour l'analyse sont des mesures démographiques (âge, sexe, indice de masse corporelle (IMC), niveau d'éducation), cliniques (co-morbidités, antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC), consommation d'AVK, troubles cognitifs objectifs, degré d'autonomie, humeur, statut hospitalisé ou ambulatoire) et biologiques (concentration sérique en vitamine B12, *Thyroid-Stimulating Hormone* (TSH), fonction rénale estimée par le débit de filtration glomérulaire).

L'IMC a été calculé selon la formule suivante : [poids (kg) / taille<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)]. Le niveau d'éducation a été estimé selon une auto-évaluation de la part du participant, un haut niveau d'éducation étant défini par la réalisation d'études universitaires.

La sévérité des co-morbidités a été estimée par le biais de l'échelle *Cumulative Illness Rating Scale-Geriatrics* (CIRS-G), évaluant les co-morbidités, classées selon le système

d'organe, en 14 catégories. Un antécédent d'AVC était recherché à l'interrogatoire du patient, du médecin traitant et lors de l'analyse du dossier médical. La prise régulière d'AVK était systématiquement notée à partir des prescriptions des praticiens et recherchée à l'interrogatoire des patients et de leurs proches. Le type d'AVK (c'est-à-dire warfarine, acenocoumarol ou fluindione), l'indication, la durée du traitement et l'historique des *International Normalized Ratio* (INR) étaient notés. Les fonctions cognitives ont été évaluées par le *Mini Mental Status Examination* (MMSE), sur 30, avec un score < 24 définissant une démence. L'autonomie a été évaluée selon l'échelle *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL), de 0 à 4 points (maximum 4 points démontrant une dépendance avérée). L'humeur a été évaluée selon l'échelle *Geriatric Depression Scale* (GDS), de 0 à 4 points (maximum 4 points orientant vers une forte probabilité de dépression).

Les concentrations sériques en vitamine B12, TSH, albumine et créatinine ont été mesurées sur des automates standards au laboratoire du CHU d'Angers. La fonction rénale estimée selon la clairance de Cockcroft & Gault (eGFR) en mL/min est calculée selon la formule suivante :  $[(140 - \text{âge années}) \times \text{poids kg} / \text{créatinine } \mu\text{mol/L}] \times 1.04$  pour les femmes, and  $\times 1.25$  pour les hommes).

## Analyses statistiques

Les caractéristiques ont été résumées dans le **tableau II**, utilisant les moyennes et déviations standards des fréquences et pourcentages. La normalité des données (symétrie et forme de la distribution) a été vérifiée par le test de Skewness-kurtosis.

Dans un premier temps, les comparaisons entre les participants séparés en 2 groupes selon la plainte mnésique (c'est-à-dire score de MAC-Q  $\leq 15$ ) ont été réalisées avec le test de Student ou le Chi-2 selon les variables.

Secondairement, la différence moyenne des apports alimentaires de vitamine K a été calculée entre les participants avec plainte mnésique et ceux sans plainte mnésique.

Dans un troisième temps, des analyses univariées et des régressions linéaires multiples ont été utilisées pour évaluer l'association entre les apports alimentaires en vitamine K (variable indépendante) et le score de MAC-Q (variable dépendante), ajustée selon les potentiels facteurs de confusion (âge, sexe, IMC, niveau d'éducation, co-morbidités, antécédent d'AVC, prise d'AVK, performance cognitive objective, autonomie, humeur, concentrations sériques en vitamine B12, TSH et fonction rénale). Enfin, un modèle de

régression logistique multiple a permis de calculer les Odds Ratio de la plainte mnésique selon les caractéristiques des participants.

Une valeur de P<0.05 était considérée comme significative. Toutes les statistiques ont été réalisées par SPSS et RevMan.

## RESULTATS

Sur les 287 participants recrutés dans l'étude CLIP, toutes les données ont été recueillies pour 191 participants. Les caractéristiques des participants sont résumées dans le **tableau II**. Les patients étaient âgés en moyenne de  $82,9 \pm 7,1$  ans ; l'échantillon comportait 62,3% de femmes et 60,2% des participants ont été vus lors d'une hospitalisation. La moyenne des apports alimentaires en vitamine K était de  $0,32 \pm 0,20$  mg/jour. Le score moyen du MAC-Q était de  $14,20 \pm 3,46$  ; le groupe 1 comportait les 131 patients (68,6%) présentant une plainte mnésique avancée (score de MAC-Q  $\leq 15$ ) et le groupe 2 les 60 autres participants ne présentant pas de plainte mnésique. Il existait une différence significative d'âge entre les patients du groupe 1, âgés en moyenne de  $83,8 \pm 6,47$  années, plus âgés que ceux du groupe 2 dont l'âge moyen était de  $80,8 \pm 8,10$  années ( $P = 0,008$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes concernant les autres caractéristiques démographiques (sexe, IMC, niveau d'éducation).

Concernant les caractéristiques cliniques, la présence d'un antécédent d'AVC, la consommation d'AVK et le score d'évaluation de l'humeur ne différaient pas entre les 2 groupes. En comparaison au groupe 2, les patients du groupe 1 présentaient plus de comorbidités avec un score CIRS-G significativement plus élevé ( $8,29 \pm 4,05$  ;  $P = 0,013$ ), ainsi que des troubles cognitifs objectivés plus fréquents (score au MMSE  $< 24$ ,  $n = 87$  soit 71,9%,  $P < 0,001$ ). Le score IADL était aussi significativement plus élevé dans le groupe 1 ( $2,15 \pm 1,38$ ,  $P < 0,001$ ). Enfin le score de MAC-Q était bien sûr significativement plus important dans le groupe 2, ne présentant pas de plainte mnésique avérée ( $17,53 \pm 0,54$ ,  $P < 0,001$ ).

Concernant les mesures biologiques, en comparaison au groupe 2, les apports alimentaires en vitamine K étaient moins importants dans le groupe 1, participants présentant un plainte mnésique ( $0,29 \pm 0,19$  mg/jour versus  $0,38 \pm 0,21$  mg/jour,  $P = 0,005$ ) ainsi que le dosage de l'albumine ( $P = 0,005$ ). La différence moyenne des apports alimentaires en vitamine K entre les 2 groupes était de 0,09 mg/jour. En revanche, il n'y avait pas de différence significative entre les concentrations sériques en vitamine B12, TSH et le débit de filtration glomérulaire entre les 2 groupes.

**Tableau II. Caractéristiques et comparaison des participants (n=191) séparés en 2 groupes basés sur la plainte mnésique subjective.**

	Total de la cohorte (n=191)	Oui (groupe1) (n=131)	Non (groupe2) (n=60)	Valeur de P <sup>†</sup>
<b>Plainte mnésique avérée</b>				
Age, années	82.86±7.13	83.79±6.47	80.83±8.10	<b>0.008</b>
Femmes, n (%)	119 (62.3)	80 (61.1)	39 (65.0)	0.603
Indice de masse corporelle, kg/m <sup>2</sup>	26.19±5.39	26.28±5.82	26.02±4.40	0.768
Haut niveau d'éducation <sup>‡</sup> , n (%)	33 (17.3)	22 (16.8)	11 (18.3)	0.794
<b>Mesures démographiques</b>				
CIRS-G score, /60	8.29±4.05	8.82±3.87	7.15±4.23	<b>0.013</b>
Antécédent d'AVC, n (%)	28 (14.7)	19 (14.5)	9 (15.3)	0.893
Consommation d'Anti-Vitamine K, n (%)	31 (16.2)	21 (16.0)	10 (16.7)	0.912
Troubles cognitifs objectivés <sup>  </sup> , n (%)	109 (57.1)	87 (71.9)	22 (37.9)	<b>&lt;0.001</b>
IADL score, /4	1.82±1.44	2.15±1.38	1.10±1.31	<b>&lt;0.001</b>
GDS score, /4	0.78±1.14	0.85±1.17	0.64±1.06	0.274
MAC-Q score, /30	14.20±3.46	12.67±3.15	17.53±0.54	-
Hospitalisés, n (%)	115 (60.2)	88 (67.2)	27 (45.0)	<b>0.004</b>
<b>Mesures biologiques</b>				
Apports alimentaires en vitamine K, mg/jour	0.32±0.20	0.29±0.19	0.38±0.21	<b>0.005</b>
Concentration sérique en Vitamine B12, ng/L	444.25±266.24	460.17±301.52	408.36±157.08	0.231
Concentration sérique de TSH, mUI/L	1.64±1.75	1.70±1.96	1.50±1.16	0.472
Albumine sérique, g/L	34.89±5.55	34.13±5.55	36.58±5.19	<b>0.005</b>
Taux estimé de filtration glomérulaire, mL/min	53.68±21.93	52.91±20.72	55.33±24.41	0.501

Les données sont présentées en moyenne  $\pm$ déviations standards lorsque c'est applicable. CIRS-G: Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics; GDS: Geriatric Depression Scale; IADL: Instrumental Activities of Daily Living; MAC-Q: Memory Complaint Questionnaire; TSH: Thyroid Stimulating Hormone; \*: MAC-Q score  $\leq 15$ ; †: comparaisons entre les 2 groupes basées sur le test de Student ou le test du Chi deux, selon la variable; ‡: études universitaires; ||: score du Mini-Mental State Examination  $< 24$ ; valeurs de P significatives (c'est-à-dire  $< 0.05$ ) indiquées en gras.

	MAC-Q score					
	Unadjusted model		Fully adjusted model		Backward model	
	Unadjusted $\beta$ [95%CI]	P-Value	Adjusted $\beta$ [95%CI]	P-Value	Adjusted $\beta$ [95%CI]	P-Value
Apports alimentaires en vitamine K	2.62 [0.12;5.11]	<b>0.040</b>	3.41 [0.37;6.45]	<b>0.029</b>	2.82 [0.02;5.62]	<b>0.048</b>
Age	-0.07 [-0.14;-0.01]	<b>0.038</b>	-0.01 0.12;0.10	[-] 0.878	-	-
Femmes	0.36 [-0.66;1.39]	0.483	-0.02 [-1.15;1.12]	0.948	-	-
Indice de masse corporelle	-0.06 [-0.16;0.04]	0.218	-0.08 0.20;0.04	[-] 0.183	-	-
Haut niveau d'éducation*	-0.61 [-1.91;0.70]	0.361	-1.65 [-3.14;-0.16]	<b>0.030</b>	-1.62 [-3.01;-0.23]	<b>0.023</b>
CIRS-G score	-0.12 [-0.25;0.01]	0.068	0.08 [-0.08;0.25]	0.325	-	-
Antécédent d'AVC	0.50 [-0.91;1.90]	0.486	1.22 [-0.43;2.87]	0.147	-	-
Consommation d'AVK	0.49 [-0.85;1.84]	0.468	1.09 0.47;2.65	[-] 0.169	-	-
Troubles cognitifs objectivés†	-2.34 [-3.28;-1.39]	<b>&lt;0.001</b>	-1.91 [-3.21;-0.60]	<b>0.005</b>	-1.62 2.81;[-0.43]	[-] <b>0.008</b>
IADL score	-1.07 [-1.38;-0.76]	<b>&lt;0.001</b>	-0.98 1.44;[-0.52]	[-] <b>&lt;0.001</b>	-0.85 [-1.25;[-0.45]	<b>&lt;0.001</b>
GDS score	-0.53 [-0.097;-0.10]	<b>0.015</b>	-0.52 [-0.97;[-0.07]	<b>0.025</b>	-0.46 [-0.87;[-0.04]	<b>0.033</b>
Concentration sérique en vitamine B12	-0.01	0.417	0.0002	0.882	-	-

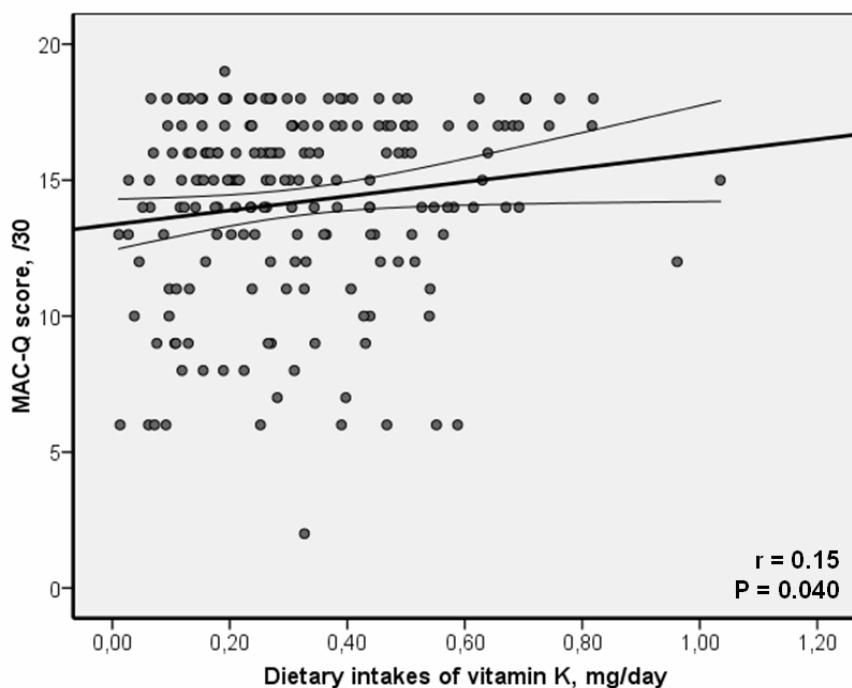
Concentration sérique en TSH	0.01 [-0.28;0.30]	0.950	0.03 [-0.41;0.47]	0.883	-	-
Concentration sérique en albumine	0.05 [-0.04;0.14]	0.306	-0.05 [-0.17;0.07]	0.422	-	-
Taux estimé de filtration glomérulaire	-0.01 [-0.04;0.01]	0.291	-0.02 [-0.05;0.02]	0.351	-0.03 [-0.06;-0.01]	<b>0.013</b>

**Tableau III.** Analyse univariée et régressions linéaires multiples montrant l'association entre les apports alimentaires de vitamine K (variable indépendante) et le score de MAC-Q (variable dépendante), ajustée selon les caractéristiques des participants (n=191)

$\beta$  : Coefficient of regression corresponding to a change in MAC-Q score ; CI : Confidence interval ; CIRS-G : Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics ; GDS : Geriatric Depression Scale ; IADL : Instrumental Activities of Daily Living ; MAC-Q : Memory Complaint Questionnaire ; TSH : Thyroid Stimulating Hormone ; \* : Graduate studies ; † : Mini-Mental State Examination score < 24 ;  $\beta$  significant (i.e.,  $P < 0.05$ ) indicated in bold

Dans le **tableau III**, les régressions linéaires multiples ont confirmé l'association entre les apports alimentaires de vitamine K et le score de MAC-Q, ajustée selon les potentiels facteurs de confusion. En effet, la plainte mnésique est restée significativement associée aux apports alimentaires en vitamine K ( $\beta=3.41$ ,  $p=0.029$ , *fully adjusted model*). L'association entre plainte mnésique et apports alimentaires en vitamine K est aussi restée significative selon le *Backward model* ( $\beta=2.82$ ,  $p=0.048$ ). Les variables retenues inversement associées au score de MAC-Q étaient le haut niveau d'éducation ( $\beta=-1.62$ ;  $P=0.023$ ), les troubles cognitifs objectivés ( $\beta=-1.62$ ;  $P=0.008$ ), l'autonomie ( $\beta=-0.85$ ;  $P<0.001$ ), l'humeur ( $\beta=-0.46$ ;  $P=0.033$ ) et la fonction rénale ( $\beta=-0.03$ ;  $P=0.013$ ). Le score de MAC-Q ne dépend pas de l'âge, du sexe, de l'IMC, des co-morbidités, des concentrations sériques en vitamine B12 et TSH.

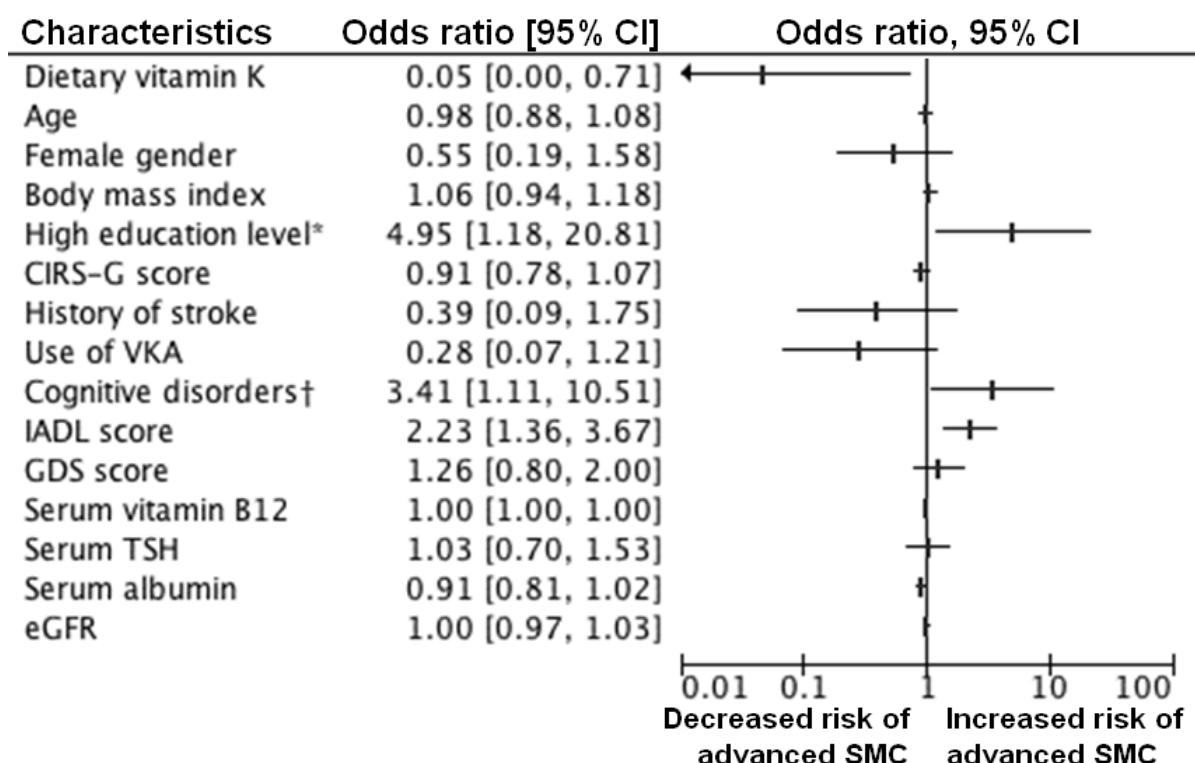
Les apports alimentaires en vitamine K étaient corrélés positivement au score de MAC-Q, avec un coefficient de corrélation  $r=0.15$  ( $P=0.04$ ) (**figure 2**).



**Figure 2. Relation entre les apports alimentaires de vitamine K et le score de MAC-Q.**

La ligne en gras est la meilleure forme de régression linéaire et les deux autres lignes au-dessus et en-dessous sont les limites de l'intervalle de confiance à 95%.

Enfin, la **figure 3** montrait les régressions logistiques entre les apports alimentaires en vitamine K, la plainte mnésique et les caractéristiques des participants (avec les odds ratios (OR et intervalle de confiance)). Les apports alimentaires en vitamine K étaient associés à la plainte mnésique (OR=0.05 [95% CI : 0.00;0.71]). Il a aussi été démontré que le haut niveau d'éducation, les troubles cognitifs avérés et la perte d'autonomie étaient associées positivement à la plainte mnésique (soit respectivement OR =4.95 [1.18,20.81], OR =3.41 [1.11, 10.51] et OR =2.23 [1.36, 3.67]).



**Figure 3. Odds ratio de la plainte mnésique (c'est-à-dire MAC-Q $\leq$ 15) selon les caractéristiques des participants (n=191)**

CI: Confidence interval; CIRS-G: Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics; eGFR: estimated glomerular filtration rate; GDS: Geriatric Depression Scale; IADL: Instrumental Activities of Daily Living; MAC-Q: Memory Complaint Questionnaire; PTH: parathyroid hormone; TSH: Thyroid Stimulating Hormone concentration; VKA: vitamin K antagonist; \*: Graduate studies; †: Mini-Mental State Examination score < 24

## DISCUSSION

### **Interprétation des résultats**

Notre étude a mis en évidence une association entre les apports alimentaires en vitamine K et la plainte mnésique chez le sujet âgé : les patients âgés présentant une faible consommation en vitamine K ont plus de risque de présenter une plainte mnésique.

Dans notre étude, la moyenne quotidienne des apports alimentaires en vitamine K est de 0,32 mg/jour. Les recommandations actuelles canadiennes et nord-américaines posent une limite inférieure de consommation quotidienne de phylloquinone à 120 µg/j et 90 µg/j pour les hommes et les femmes respectivement (17). Les seuils de recommandations françaises sont nettement plus bas comme indiqués dans le tableau ci-après.

**Tableau IV : Recommandations françaises pour les apports nutritionnels de vitamine K (18)**

<b>Groupe de population</b>	<b>Apport de vitamine K recommandé (µg/jour)</b>
Petit enfant (1-3ans)	10
Enfant (4-9 ans)	25
Pré-adolescent (10-12 ans)	30
Adolescent et femme	35
Homme	45
Femme enceinte	45
Femme qui allaite	55

Dans notre population gériatrique, certains participants avaient des apports alimentaires en vitamine K insuffisants, notamment dans le groupe 1 présentant une plainte mnésique avérée avec des apports quotidiens estimés à  $0,29 \pm 0,19$  mg/jour. La vitamine K est néanmoins facile à trouver, dans les légumes verts principalement (plus ils sont foncés, plus il y en a) mais aussi dans certaines huiles (canola, olive, soja), certaines noix (pistaches) et certaines légumineuses (soja, lentilles). Un faible apport suffit, donc lorsqu'une carence est constatée, on peut supposer que la consommation en légumes est insuffisante. Cependant, G.Ferland a souligné qu'un faible taux de phylloquinone est délétère mais que de fortes doses ne seraient pas nécessairement bénéfiques (19). Mais aujourd'hui, il est difficile de savoir si une plainte mnésique entraîne une carence en vitamine K liée à une réduction de consommation de légumes, par le biais d'une diminution de l'autonomie par exemple ou alors si c'est plutôt l'inverse, soit une carence initiale en vitamine K entraînant une plainte

mnésique. Notre étude transversale ne permet pas d'établir un lien de causalité mais met en évidence une association, réelle, entre les apports alimentaires de vitamine K et la plainte mnésique, qui justifie de conduire des études longitudinales testant éventuellement l'effet des apports en vitamine K sur l'apparition ou l'évolution de la plainte mnésique.

**Tableau V : Teneur en vitamine K de quelques exemples d'aliments communs (d'après le Fichier canadien sur les éléments nutritifs)**

NOM DE L'ALIMENT	PORTION	POIDS (g)	VALEUR NUTRITIVE (µg)
PERSIL FRAIS	250 ML	63,4	1039,7
CHOU VERT FRISE, CONGELE, BOUILLI, EGOUTTE	125 ML HACHE	68,68	605,8
EPINARDS, CONSERVE, EGOUTTE, SANS SEL	125 ML	113,06	521,9
PISSENPLIT, FEUILLES, CRUES	250 ML HACHE	58,12	452,4
BETTERAVE, FEUILLES, BOUILLIES, EGOUTTEES	125 ML MORCEAUX	76,08	368,2
CHOUX DE BRUXELLES, CONGELES, BOUILLIS, EGOUTTES	4 CHOUX	84,00	162,5
LAITUE FRISEE, CRUE	250 ML FILAMENTE	59,17	102,7
NOIX, PISTACHES, CRUES	60 ML	31,19	21,8
AVOCAT, CRU, TOUTES VARIETES COMMERCIALES	½ FRUIT	100,5	21,1
HUILE VEGETALE, SOJA	10 ML	9,21	16,9
SANDWICH CLUB AVEC POULET FRIT, BACON, TOMATES, FROMAGE , LAITUE ET MAYONNAISE	140g	140,00	11 ,8
POIRE, CRUE, AVEC PELURE	1 MOYENNE	166	7,5

Nos résultats soulignent aussi la relation entre la plainte mnésique et l'autonomie du participant. On peut supposer qu'un patient présentant une plainte mnésique est moins sûr de lui, quant à son fonctionnement général dans les activités de la vie quotidienne et est alors plus à risque de dépendance. Nous pouvons aussi voir ce constat d'un autre œil : plus les apports en vitamine K sont faibles, plus le participant est à risque de présenter une plainte mnésique ; or, si on extrapole, au début du stade démentiel où le patient présente des troubles mnésiques sans anosognosie, il est plus à risque de rentrer dans la dépendance et donc de présenter un score IADL élevé. Ce constat pourrait donc aussi supposer une insuffisance en vitamine K d'origine alimentaire du fait d'un manque d'accès aux aliments riches en vitamine K, lié à l'état de dépendance.

Par ailleurs, nos résultats soulignent une association entre la plainte mnésique et le niveau d'éducation, qui peut s'expliquer par une plus grande attention portée sur leur mémoire des participants ayant un haut niveau d'éducation.

Quant aux performances cognitives, on imagine bien que plus la plainte mnésique est marquée, plus il est facile de mettre en évidence des troubles cognitifs avérés. Cependant, à partir d'un stade évolué de démence diagnostiquée, l'anosognosie apparaît, empêchant toute prise de conscience des troubles et donc de plainte quelconque (9). Les sujets atteints de MCI rapportent plus de plainte mnésique que des patients sains, spécifiquement dans certains domaines. La plainte mnésique chez les patients MCI et MA ne diffèrent cependant pas selon le niveau de plainte mnésique.

## Comparaison avec la littérature

Nos résultats concordent avec la littérature puisque d'après G.Ferland (17,20), il a été démontré récemment que la consommation moyenne de phylloquinone était significativement plus basse chez les patients au stade précoce de MA comparativement à des cas-contrôle, après ajustement des facteurs de confusion. Cette différence s'explique par une consommation moindre de légumes verts chez les patients souffrant de MA. De plus, il est aussi rapporté des résultats concordants dans une autre étude où les taux sériques de phylloquinone étaient significativement plus bas chez des femmes atteintes de MA que chez des cas-contrôle.

Quant à la vitamine K, sa physiopathologie au sein du SNC n'est pas clairement définie, on sait que « cette vitamine participe à la synthèse des sphingolipides, lipides présents dans les membranes cellulaires et dans la myéline, où ils sont actifs dans la communication entre les cellules » a affirmé G.Ferland et que « la protéine Gas6, qui règle la croissance et la mort cellulaires, est aussi dépendante de la vitamine K. Cette vitamine est donc associée à des molécules très importantes pour le fonctionnement neuronal. » Le rôle de la vitamine K dans la synthèse des sphingolipides a été démontré dans une étude où un traitement par warfarine (AVK) était associé à une diminution de l'activité de la 3-ketodihydrosphingosine synthase (enzyme impliquée dans l'étape initiale de la synthèse des sphingolipides) entraînant une réduction significative de la synthèse de sulfatides, sphingomyéline et cérébrosides dans le SNC (17).

L'étude de Nancy Presse (21) a montré que les taux sériques de phylloquinone étaient corrélés positivement à la performance de la mémoire verbale épisodique, mais non associés à

la mémoire épisodique non verbale, les fonctions exécutives et la vitesse de traitement des informations. Les résultats de cette étude trouvent un rôle spécifique de la vitamine K dans le processus de consolidation, par le biais d'une association entre taux sériques de phylloquinone et rappels différés dans les tests de mémoire verbale épisodique. Une étude de l'équipe de G.Ferland a rapporté que la concentration cérébrale de certains sphingolipides était influencée par les apports de vitamine K chez des rats âgés de 12 et 24 mois. Ce résultat souligne 2 faits : tout d'abord, la mise en évidence d'une association entre apports en vitamine K et profil structural de sphingolipides et enfin l'acquisition d'un profil structural particulier sur le long terme, les modifications de concentrations de sphingolipides n'ayant pas été observées chez des rats de 6 mois soumis à un régime faible en phylloquinone. Par exemple, il a été constaté une corrélation positive entre la MK4 et la concentration cérébrale en sulfatides dans l'hippocampe et le cortex des rats, l'hippocampe étant une région associée à l'apprentissage et à la mémoire et atteinte en cas de MA. Il a aussi été constaté que les rats soumis à un faible apport en phylloquinone avaient des concentrations cérébrales élevées en céramide au niveau de l'hippocampe et des concentrations basses en gangliosides au niveau du mésencéphale et du pont.

## **Force de l'étude**

Toutes les données, exhaustives, ont été recueillies de manière standardisée, dans un grand centre universitaire et le FFQ-VitamineK évalue la consommation de phylloquinone sur les douze derniers mois et non sur une consommation ponctuelle ; ceci reflète alors bien la consommation sur le long terme. Quant aux analyses statistiques, de nombreux facteurs de confusion potentiels ont été pris en compte.

## **Analyse des biais**

Cette étude monocentrique observationnelle transversale comporte quelques biais. Tout d'abord, le fait que l'étude soit monocentrique (CHU d'Angers) entraîne un biais de sélection avec un échantillon qui peut ne pas être complètement représentatif de la population cible, à grande échelle car les patients ne relèvent que d'un centre, mais aussi à petite échelle car seuls les patients consultant au CHU ont été inclus. Mais ces patients ont été adressés au CHU par leur médecin traitant, dont le rôle est justement de sélectionner les patients

nécessitant des investigations car la plainte mnésique ne nécessite pas toujours un avis spécialisé, même si elle ne doit jamais être négligée. Le biais d'information est possiblement écarté devant un recueil homogène des données avec les différents questionnaires préalablement validés. Des procédures d'ajustement ont été réalisées pour justement prendre en compte ces potentiels facteurs de confusion, mais on ne peut néanmoins pas tous les exclure, notamment d'autres apports alimentaires en lien avec la phylloquinone. Effectivement, l'étude alimentaire de l'étude CLIP comprenait le FFQ-Vitamine K, une question sur la consommation de poisson et œufs par semaine, l'IMC et la quantification d'une éventuelle perte de poids. Une évaluation a néanmoins été faite sur la concentration sérique en 25hydroxy-vitamine D et sur une possible supplémentation orale et il a aussi été démontré qu'une insuffisance en vitamine D était significativement associée à une plainte mnésique (24).

De plus, on peut aussi évoquer un manque de puissance de l'étude, puisque l'échantillon comprenait 191 patients, tous issus du même centre, et correspondant à un nombre limité de patients, non obligatoirement représentatifs de la population cible gériatrique.

Enfin, malgré une validité interne et externe du MAC-Q bien reconnue (25), on ne peut nier une éventuelle influence du statut affectif sur les résultats de ce questionnaire. M.Reid reconnaît la validité interne du MAC-Q et sa reproductibilité mais retrouve une forte association entre le score de MAC-Q et le statut affectif. Néanmoins, la population de son étude, étant plutôt jeune avec une majorité de participants âgés de 50 ans ou moins et comprenant significativement plus d'hommes, ne correspond pas à notre population-cible. Et effectivement, nos premiers résultats (Backward model) retrouvent une association entre le score de MAC-Q et le score GDS. L'étude de Tsai quant à elle retrouve effectivement un impact de l'humeur sur la plainte mnésique car les proches au premier degré, aux antécédents de syndrome dépressif, d'un patient atteint de maladie d'Alzheimer sont plus à risque de présenter une plainte mnésique que ceux sans de tels antécédents. Pour ces sujets, un bilan cognitif est à envisager et en cas de résultats normaux, une évaluation psychiatrique est à prévoir dans un second temps. Dos Santos affirme que le stress ressenti et les symptômes dépressifs sont associés à la plainte de mémoire subjective chez des sujets âgés sains ; il existe en effet une corrélation négative entre le score de MAC-Q et le score GDS ( $P =0,01$ ) et l'échelle de perception du stress *Perceived Stress Scale* ( $P <0.001$ ) (26). Mais une maladie psychiatrique se révèle peu fréquemment par une seule plainte cognitive ; lorsque c'est le cas,

il s'agit le plus souvent d'une anxiété, notamment celle avec vérification et l'anxiété phobique (7).

## **Formulation d'une autre hypothèse**

Devant l'association réelle entre plainte mnésique et faibles apports en vitamine K, on peut se poser la question de l'impact des antagonistes de la vitamine K (AVK) sur la fonction cognitive, ceux-ci entraînant une diminution de la biodisponibilité de la forme active de la vitamine K. Une étude pilote transversale a en effet récemment apporté que la prise d'AVK, et surtout la fluindione, était significativement associée à l'existence d'un trouble cognitif en population gériatrique, qu'il existe une fibrillation auriculaire ou non (27). La prise d'AVK pourrait être responsable d'un déclin cognitif chez la personne âgée. Les AVK sont extrêmement répandus en population gériatrique en soins primaires car il s'agit des médicaments les plus couramment utilisés lors du traitement et de la prophylaxie de maladie thromboembolique chez les personnes âgées. Si les résultats étaient confirmés par une étude de cohorte prospective évaluant l'incidence de troubles cognitifs selon le traitement, alors la balance bénéfice-risque des AVK pourrait nuire à leur prescription, d'autant plus qu'il existe aujourd'hui une alternative, non dénuée d'effets indésirables, à ce traitement. Il faut par ailleurs noter que les patients traités par AVK ne doivent pas bannir tout apport de vitamine K d'origine alimentaire mais au contraire avoir des apports en vitamine K réguliers et stables afin d'éviter tout éventuel déséquilibre (18).

En pratique quotidienne en soins primaires, il serait alors justifié d'évaluer le régime alimentaire des patients âgés de 65 ans et plus vivant à domicile, afin de prévenir la plainte mnésique, en prévenant la carence en vitamine K. Cependant, on peut aussi discuter de la faisabilité de la réalisation du FFQ-VitamineK en ambulatoire, le questionnaire nécessitant environ 30 min pour être rempli et son interprétation nécessitant de nombreux calculs. Le patient peut néanmoins le remplir seul. Ce questionnaire pourrait être indiqué lorsque le patient se présente en consultation pour une plainte mnésique ou autres troubles cognitifs, en cas de dénutrition, ou dans le cadre plus général de la prévention. S'il est prouvé par une étude de cohorte prospective que la carence alimentaire en vitamine K est bien un facteur de risque de plainte mnésique, une information nutritionnelle relative à l'importance de la consommation des aliments riches en vitamine K pourrait aussi avoir lieu en ville (par le biais

de posters par exemple) ; on imagine aussi les recommandations nutritionnelles, notamment en maison de retraite, chez les patients, déjà dépendants car institutionnalisés, afin de ralentir un éventuel processus neuro-dégénératif.

## **CONCLUSION**

La plainte mnésique, fréquente, pose le problème de son devenir, pouvant en effet être annonciatrice d'une entrée dans une maladie démentielle. Face à un patient consultant son médecin traitant en ville, le médecin généraliste, pilier du suivi médical, doit pouvoir faire un premier bilan de la plainte mnésique afin d'orienter le patient en cas de doute ou nécessité d'investigations supplémentaires.

Cette étude a montré qu'il existe une association significative entre les apports alimentaires en vitamine K et la plainte mnésique chez des sujets âgés de plus de 65 ans. Pour les participants ayant une plainte mnésique avérée, une diminution significative d'apports alimentaires en vitamine K est observée par rapport aux personnes ne présentant pas de plainte mnésique. Ces résultats confortent l'hypothèse d'un rôle majeur de la vitamine K dans le fonctionnement cérébral et nous permettent de mieux comprendre le rôle de la vitamine K dans le déclin cognitif.

Notre étude peut permettre aux sujets âgés, et à leur médecin, de mieux appréhender leur devenir en limitant les facteurs de risque de développer une plainte mnésique et ensuite des troubles cognitifs, soit dans cette situation une insuffisance alimentaire en vitamine K. Des études supplémentaires sont néanmoins nécessaires afin d'établir un lien de causalité évident.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Berr C. et al. Epidemiology of Alzheimer's disease : methodological approaches and new perspectives. *Psychologie et neuropsychiatrie du vieillissement*, 2009;7specNo1, 7-14
- (2) Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. Recommandations HAS 2011
- (3) Croisile B. Comment examiner la mémoire en pratique médicale courante ? *Pratique Neurologique* –FMC 2012 ;3 :32-39
- (4) Puisieux F. Gériatrie, Edition Le livre de l'interne, 2012, (696), Chapitre 31
- (5) Croisile B, et al. Les nouvelles recommandations 2011 du National Institute on Aging et de l'Alzheimer's Association sur le diagnostic de la maladie d'Alzheimer : stades pré-cliniques, mild cognitive impairment et démence. *Rev Neurol (Paris)* 2012; 168 :471-482
- (6) Ragueneau-Le Ny M et al. Evolution du concept de mild cognitive impairment. *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie* 2009 ; 9 :11-16
- (7) Thomas-Anterion C, Plainte mnésique : quand s'inquiéter ? *La Revue du Praticien Médecine Générale* 2013 ; tome 27 N°908 :681-686
- (8) Babiloni C et al. Cortical sources of resting EEG rythms in mild cognitive impairment and subjective memory complaint. *Neurobiol Aging* 31 (2010) 1787-1798
- (9) Clément et al. Cognitive complaint in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2008;14:222-232
- (10) Michel JM, 24èmes Journées Annuelles de Formation APHJPA, Colmar
- (11) Derouesné C. La plainte mnésique. *Cliniques méditerranéennes*, 2003; 67:14-24
- (12) Dionet et al. Critères diagnostiques des troubles cognitifs légers dans une cohorte de 100 patients. *Rev Neurol (Paris)* 2009 ; 165:1062-1070
- (13) Tsai et al. Predictors of Subjective Memory Complaint in Cognitively Normal Relatives of Patients with Alzheimer's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18:384-388
- (14) Glodzik-Sobanska L et al. Subjective Memory Complaints : Presence, Severity and Future Outcome in Normal Older Subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24:177-184
- (15) Lenehan et al. Absence of a relationship between subjective memory complaint and objective memory impairment in mild cognitive impairment (MCI) : is it time to abandon subjective memory complaint as an MCI diagnostic criterion ? *International Psychogeriatrics* 2012, 24:9,1505-1514

- (16) Reid M et al. Memory Complaint Questionnaire performed poorly as screening tool:validation against psychometric tests and effective measures. Journal of Clinical Epidemiology 2012; 65:199-205
- (17) Ferland G. Vitamine K, an emerging nutrient in brain function. Biofactors 2012
- (18) Bal dit Sollier C, Drouet L. Vitamine K, antivitamine K et alimentation. Cahiers de nutrition et de diététique 2009 ; 44 :273-277
- (19) Baril D. L'importance de la vitamine K pour les personnes âgées. Journal de l'université de Montréal 26/03/2012
- (20) Ferland G. Vitamin K and the Nervous System : an overview of its Actions. American Society for Nutrition. Adv. Nutr.3 2012; 204-212
- (21) Presse N et al. Vitamin K status and cognitive function in healthy older adults. Neurobiol Aging 2013; 2777-2783
- (22) Presse et al. Validation of a Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaire Measuring Dietary Vitamine K Intake in Elderly People. Journal of the American Dietetic Association 2009;Volume 109 N°7:1251-1255
- (23) Crook TH et al. Assessment of memory complaint in age-associated memory impairment : the MAC-Q. Int Psychogeriatr 1992 Fall; 4(2):165-76
- (24) De Neree Tot Babberich et al. Biology of Subjective Cognitive Complaint Amongst geriatric Patients : Vitamin D Involvement. Curr Alzheimer Res 2015
- (25) Crook TH. Assessment of memory complaint in age-associated memory impairment : the MAC-Q. IntPsychogeriatr 1992;4(2): 165-76
- (26) Dos Santos AT. Subjective memory complain in healthy elderly : influence of depressive symptoms, perceived stress and self-esteem. Rev Esc Enferm USP 2012 Oct;46 Spec No:24-9.
- (27) Annweiler C., et al. Vitamin K antagonists and cognitive impairment: Results from a cross-sectional pilot study among geriatric patients. J Gerontol A biol Sci Med Sci 2015;70(1): 97-101

## **LISTE DES FIGURES**

**Figure 1 :** Schéma simplifié du cycle de la vitamine K

**Figure 2 :** Relation entre les apports alimentaires de vitamine K et le score de MAC-Q.

**Figure 3 :** Odds ratio de la plainte mnésique ( $MAC-Q \leq 15$ ) selon les caractéristiques des participants (n=191)

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau I** : Modèle structural de la mémoire selon Endel Tulving (1995)

**Tableau II** : Caractéristiques et comparaisons des participants (n=191) séparés en deux groupes selon leur niveau de plainte mnésique

**Tableau III** : Analyse univariée et régressions linéaires multiples montrant l'association entre les apports alimentaires de vitamine K (variable indépendante) et le score de MAC-Q (variable dépendante), ajustée selon les caractéristiques des participants (n=191)

**Tableau IV** : Recommandations françaises pour les apports nutritionnels de vitamine K (18)

**Tableau V** : Teneur en vitamine K de quelques exemples d'aliments communs

## ANNEXES

### **Annexe 1 : score de MAC – Q**

**Par rapport à il y a 5 ans, vous rappelez de la personne que l'on vient de vous présenter :**

Beaucoup mieux (5)      Un peu mieux (4)      Quasiment pareil (3)  
Un peu moins bien (2)      Beaucoup moins bien (1)

**Par rapport à il y a 5 ans, vous rappelez des numéros de téléphone ou des codes postaux utilisés plusieurs fois par semaine :**

Beaucoup mieux (5)      Un peu mieux (4)      Quasiment pareil (3)  
Un peu moins bien (2)      Beaucoup moins bien (1)

**Par rapport à il y a 5 ans, vous rappelez ou vous avez rangé des objets chez vous :**

Beaucoup mieux (5)      Un peu mieux (4)      Quasiment pareil (3)  
Un peu moins bien (2)      Beaucoup moins bien (1)

**Par rapport à il y a 5 ans, vous rappelez de faits spécifiques que vous venez de lire dans un journal :**

Beaucoup mieux (5)      Un peu mieux (4)      Quasiment pareil (3)  
Un peu moins bien (2)      Beaucoup moins bien (1)

**Par rapport à il y a 5 ans, vous rappelez de choses que vous aviez l'intention d'acheter au supermarché ou à la pharmacie :**

Beaucoup mieux (5)      Un peu mieux (4)      Quasiment pareil (3)  
Un peu moins bien (2)      Beaucoup moins bien (1)

**En général, par rapport à il y a 10 ans, comment trouvez-vous votre mémoire :**

Beaucoup mieux (5)      Un peu mieux (4)      Quasiment pareil (3)  
Un peu moins bien (2)      Beaucoup moins bien (1)

**Total :**                  / 30

## Évaluation de votre apport de vitamine K



ID du participant

ID de l'interviewer

Date  J J M M A A

	Combien de fois avez-vous consommé ces aliments au cours des 12 derniers mois?						Quelle quantité consommiez-vous lors d'un même repas ou d'une collation en comparaison avec la portion indiquée?			
Fruits frais, en conserve, congelés, en compote Ne pas compter les jus	JAMAIS ou rarement	1 à 3 fois par mois	1 à 2 fois par semaine	3 à 5 fois par semaine	1 fois par jour	2 fois et + par jour	Portion	plus petite -	semblable =	plus grosse +
Avocat, cru, toutes variétés	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	½ avocat ou 100 mL purée	● ●	● ●	● ●
Kiwi, cru	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	1 kiwi moyen	○ ○	○ ○	○ ○
Raisin, rouge ou vert, cru	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	½ tasse ou environ 16 raisins	● ●	● ●	● ●
Pomme, crue, avec pelure	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	1 pomme moyenne	○ ○	○ ○	○ ○
Cantaloup, cru	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	½ tasse en cubes ou 1 quartier	● ●	● ●	● ●
Nectarine, crue	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	1 nectarine	○ ○	○ ○	○ ○

	Combien de fois avez-vous consommé ces aliments au cours des 12 derniers mois?						Quelle quantité consommiez-vous lors d'un même repas ou d'une collation en comparaison avec la portion indiquée?			
Produits céréaliers	JAMAIS ou rarement	1 à 3 fois par mois	1 à 2 fois par semaine	3 à 5 fois par semaine	1 fois par jour	2 fois et + par jour	Portion	plus petite -	semblable =	plus grosse +
Pain tranché commercial blanc	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	2 tranches	● ●	● ●	● ●
Pain tranché commercial blé entier	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	2 tranches	○ ○	○ ○	○ ○

	Combien de fois avez-vous consommé ces aliments au cours des 12 derniers mois?						Quelle quantité consommiez-vous lors d'un même repas ou d'une collation en comparaison avec la portion indiquée?			
	JAMAIS ou rarement	1 à 3 fois par mois	1 à 2 fois par semaine	3 à 5 fois par semaine	1 fois par jour	2 fois et + par jour	Portion	plus petite -	semblable =	plus grosse +
Légumes verts frais, en conserve, congelés	JAMAIS ou rarement	1 à 3 fois par mois	1 à 2 fois par semaine	3 à 5 fois par semaine	1 fois par jour	2 fois et + par jour				
Épinards bouillis, égouttés	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	½ tasse (125 ml)	● ●	● ●	● ●
Épinards frais, crus	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	1 tasse en feuilles	○ ○	○ ○	○ ○
Brocoli bouilli, égoutté	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	½ tasse haché ou 3 à 4 fleurettes	● ●	● ●	● ●
Brocoli, cru	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	3 à 4 fleurettes	○ ○	○ ○	○ ○
Laitue romaine, boston	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	1 tasse effilochée	● ●	● ●	● ●
Laitue verte frisée, radicchio, scarole	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	1 tasse effilochée	○ ○	○ ○	○ ○
Laitue iceberg	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	1 tasse effilochée	● ●	● ●	● ●
Céleri, cru	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	1 branche moyenne ou 10 bâtonnets	○ ○	○ ○	○ ○
Poivron vert	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	½ poivron ou ½ tasse en dés	● ●	● ●	● ●
Pois verts bouillis, égouttés (frais ou conserve)	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	½ tasse, égouttés	○ ○	○ ○	○ ○

	Combien de fois avez-vous consommé ces aliments au cours des 12 derniers mois?						Quelle quantité consommiez-vous lors d'un même repas ou d'une collation en comparaison avec la portion indiquée?			
	JAMAIS ou rarement	1 à 3 fois par mois	1 à 2 fois par semaine	3 à 5 fois par semaine	1 fois par jour	2 fois et + par jour	Portion	plus petite -	semblable =	plus grosse +
Autres légumes frais, en conserve, congelés										
Carottes bouillies, égouttées	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	½ tasse, en tranches	● ●	● ●	● ●
Carotte, crue	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	1 carotte moyenne ou 6 à 9 minis	○ ○	○ ○	○ ○
Tomate, crue	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	½ tomate moyenne ou 3 tranches	● ●	● ●	● ●
Jus de légumes, tomates	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	½ tasse (125 mL)	○ ○	○ ○	○ ○

	Combien de fois avez-vous consommé ces aliments au cours des 12 derniers mois?						Quelle quantité consommiez-vous lors d'un même repas ou d'une collation en comparaison avec la portion indiquée?			
	JAMAIS ou rarement	1 à 3 fois par mois	1 à 2 fois par semaine	3 à 5 fois par semaine	1 fois par jour	2 fois et + par jour	Portion	plus petite -	semblable =	plus grosse +
Fines herbes										
Persil frais, haché	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	½ tasse (125 mL)	● ●	● ●	● ●
Fines herbes séchées	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	2 c. à thé ou 10 mL	○ ○	○ ○	○ ○

	Combien de fois avez-vous consommé ces aliments au cours des 12 derniers mois?						Quelle quantité consommiez-vous lors d'un même repas ou d'une collation en comparaison avec la portion indiquée?			
Matières grasses	JAMAIS ou rarement	1 à 3 fois par mois	1 à 2 fois par semaine	3 à 5 fois par semaine	1 fois par jour	2 fois et + par jour	Portion	plus petite -	semblable =	plus grosse +
Huile d'olive	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	2 c. à thé ou 10 mL	● ●	● ●	● ●
Huile de canola	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	2 c. à thé ou 10 mL	○ ○	○ ○	○ ○
Margarine régulière	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	2 c. à thé ou 10 mL	● ●	● ●	● ●
Margarine légère	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	2 c. à thé ou 10 mL	○ ○	○ ○	○ ○
Beurre	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	2 c. à thé ou 10 mL	● ●	● ●	● ●
Mayonnaise régulière	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	2 c. à thé ou 10 mL	○ ○	○ ○	○ ○
Mayonnaise légère	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	2 c. à thé ou 10 mL	● ●	● ●	● ●
Vinaigrette régulière	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	2 c. à thé ou 10 mL	○ ○	○ ○	○ ○
Vinaigrette légère, réduite en matières grasses	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	2 c. à thé ou 10 mL	● ●	● ●	● ●

	Combien de fois avez-vous consommé ces aliments au cours des 12 derniers mois?						Quelle quantité consommiez-vous lors d'un même repas ou d'une collation en comparaison avec la portion indiquée?			
	JAMAIS ou rarement	1 à 3 fois par mois	1 à 2 fois par semaine	3 à 5 fois par semaine	1 fois par jour	2 fois et + par jour	Portion	plus petite -	semblable =	plus grosse +
Légumes verts de consommation peu courante										
Chou frisé bouilli, égoutté	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	½ tasse haché	● ●	● ●	● ●
Chou cavalier bouilli, égoutté	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	½ tasse haché	○ ○	○ ○	○ ○
Chou vert bouilli, égoutté	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	½ tasse haché	● ●	● ●	● ●
Choux de Bruxelles bouillis, égouttés	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	½ tasse ou 4 choux	○ ○	○ ○	○ ○
Feuilles de pissenlit, crues	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	½ tasse hachées	● ●	● ●	● ●
Chicorée, crue	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	½ tasse hachée	○ ○	○ ○	○ ○
Cresson de fontaine, cru	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	½ tasse (125 mL)	● ●	● ●	● ●
Pois mange-tout bouillis, égouttés	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	½ tasse (125 mL)	○ ○	○ ○	○ ○
Cornichons à l'aneth ou sucrés	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	1/2 gros ou 4 à 5 petits	● ●	● ●	● ●
Rhubarbe bouillie, égouttée, avec ou sans sucre	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	½ tasse (125 mL)	○ ○	○ ○	○ ○

Légumes verts de consommation peu courante (suite)	JAMAIS ou rarement	1 à 3 fois par mois	1 à 2 fois par semaine	3 à 5 fois par semaine	1 fois par jour	2 fois et + par jour	Portion	plus petite -	semblable =	plus grosse +
Rhubarbe, crue	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	½ tasse en dés ou 1 tige	● ●	● ●	● ●
Bette à cardes bouillie, égouttée	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	½ tasse hachée	○ ○	○ ○	○ ○
Feuilles de betteraves ou navets bouillies, égouttées	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	½ tasse hachées	● ●	● ●	● ●
Asperges bouillies, égouttées	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	4 tiges	○ ○	○ ○	○ ○
Chou chinois bouilli, égoutté (pak-choi)	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	½ tasse effiloché	● ●	● ●	● ●

	Combien de fois avez-vous consommé ces aliments au cours des 12 derniers mois?						Quelle quantité consommiez-vous lors d'un même repas ou d'une collation en comparaison avec la portion indiquée?			
Mets composés	JAMAIS ou rarement	1 à 3 fois par mois	1 à 2 fois par semaine	3 à 5 fois par semaine	1 fois par jour	2 fois et + par jour	Portion	plus petite -	semblable =	plus grosse +
Salade de chou (inclus vinaigrette)	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	½ tasse (125 mL)	● ●	● ●	● ●
Poisson en conserve dans l'huile (ex. thon)	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	1 boîte, égouttée	○ ○	○ ○	○ ○

## **Annexe 3 : Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer, NINCDS-ADRDA**

### **1. Critères de maladie d'Alzheimer probable :**

- syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le Mini-Mental State Examination, le Blessed Dementia Scale ou tout autre test équivalent et confirmé par des preuves neuropsychologiques
- déficit d'au moins deux fonctions cognitives
- altérations progressives de la mémoire et des autres fonctions cognitives
- absence de trouble de conscience
- survenue entre 40 et 90 ans, le plus souvent au-delà de 65 ans
- en l'absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte par eux-mêmes, des déficits mnésiques et cognitifs progressifs

### **2. Ce diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est renforcé par :**

- la détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habiletés motrices (apraxie) et perceptives (agnosie)
- la perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement
- une histoire familiale de troubles similaires surtout si confirmés histologiquement
- le résultat aux examens standards suivants :
  - normalité du liquide céphalo-rachidien
  - EEG normal ou siège de perturbations non spécifiques comme la présence d'ondes lentes
  - présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive

### **3. Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable après exclusion d'autres causes :**

- période de plateaux au cours de l'évolution
- présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophe, désordres sexuels et perte de poids. Des anomalies neurologiques sont possibles surtout aux stades évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertension, des myoclonies ou des troubles de la marche.
- crises comitiales aux stades tardifs
- scanner cérébral normal pour l'âge

### **4. Signes rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable :**

- début brutal
- déficit neurologique focal tel que hémiplégie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce
- crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie

### **5. Le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer possible :**

- peut être porté sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence, en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie ;
- peut être porté en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considérée comme la cause de cette démence ;
- et pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.

### **6. Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont :**

- les critères cliniques de la maladie d'Alzheimer probable ;
- et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.

## **Annexe 4 : article**

### **Increased dietary vitamin K intake is associated with less severe subjective memory complaint among geriatric patients**

Anne Soutif-Veillon, MD<sup>1</sup>

Guylaine Ferland, PhD<sup>2</sup>

Yves Rolland, MD, PhD<sup>3</sup>

Catherine Féart, PhD<sup>4,5</sup>

Nancy Presse, RD, PhD<sup>2</sup>

Kariane Boucher, BSc<sup>2</sup>

Pascale Barberger-Gateau, MD, PhD<sup>4,5</sup>

Olivier Beauchet, MD, PhD<sup>6,7</sup>

Cedric Annweiler, MD, PhD<sup>6,8</sup>

1: Department of Family Medicine, School of Medicine, University of Angers, UNAM, Angers, France; 2: Centre de recherche, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montréal, Quebec, Canada; 3: Department of Geriatric Medicine, Institut du Vieillissement, University Hospital; INSERM-U1027, Toulouse, France; 4: Université Bordeaux, ISPED, Centre INSERM U897-Epidémiologie-Biostatistique, F-33000 Bordeaux, France; 5: INSERM, ISPED, INSERM U897-Epidémiologie-Biostatistique, F-33000 Bordeaux, France; 6: Department of Neuroscience, Division of Geriatric Medicine, Angers University Hospital; Angers University Memory Clinic; UPRES EA 4638, University of Angers, UNAM, Angers,

France; 7: Biomathics, Paris, France; 8: Robarts Research Institute, Department of Medical Biophysics, Schulich School of Medicine and Dentistry, the University of Western Ontario, London, Ontario, Canada

**Correspondence to:** Cédric Annweiler, MD, PhD, Department of Neuroscience, Division of Geriatric Medicine, Angers University Hospital, 49933 Angers Cedex 9, France; E-mail: CeAnnweiler@chu-angers.fr; Phone: ++33 2 41 35 54 86; Fax: ++33 2 41 35 48 94

**Running head:** Vitamin K and cognition; **Abstract word count:** 245; **Word count:** 2544;  
**Table count:** 2; **Figure:** 2; **Reference count:** 31

**Key words:** cognition; diet; neuroendocrinology; older adults; subjective memory complaint; vitamin K

## **ABSTRACT**

**Background.** Low dietary intake of vitamin K, a fat-soluble nutrient involved in the brain, is associated with poor cognitive performance in older adults. The impact on the subjective perception of cognitive difficulties has not been examined yet. The objective of this cross-sectional hospital-based study was to determine whether the dietary vitamin K intake was associated with the presence and severity of subjective memory complaint (SMC) among geriatric patients.

**Methods.** One hundred ninety-one in- and outpatients recruited in the French CLIP study were administered a 50-item food frequency questionnaire to determine the daily dietary vitamin K intake. SMC was assessed at the same time using the Memory Complaint Questionnaire (MAC-Q; score 0-30, best). Advanced SMC was defined as MAC-Q score $\leq$ 15. Age, gender, body mass index, education level, comorbidity burden, history of stroke, use of vitamin K antagonists, objective cognitive disorders, functional autonomy, mood, serum concentrations of vitamin B12, TSH, albumin, and estimated glomerular filtration rate were used as potential confounders.

**Results.** Compared to participants without advanced SMC, those with advanced SMC ( $n=131$ ) had a lower mean dietary vitamin K intake ( $0.29\pm0.19$  versus  $0.38\pm0.21$ ,  $P=0.005$ ). Increased dietary vitamin K intake was associated positively with the MAC-Q score used as a quantitative variable (fully adjusted  $\beta=3.41$ ,  $P=0.029$ ), and inversely with advanced SMC (fully adjusted  $OR=0.05$ ,  $P=0.028$ ).

**Conclusions.** Increased dietary vitamin K intake was associated with fewer and less severe SMC in the studied cohort of geriatric patients. These findings provide a scientific base for vitamin K replacement trials.

## INTRODUCTION

Beyond its classical role in blood coagulation (1), vitamin K emerges as a fat-soluble nutrient involved in the physiology of the central nervous system (CNS) (2-4). In the past decade, a number of neurological effects have been documented, including the regulation of the synthesis of sphingolipids —a major constituent of the myelin sheath and neuronal membranes— and the biological activation of vitamin K-dependent proteins (VKDPs) implicated in neuron physiology and survival (3,4). Consistently, serum concentrations of phylloquinone (i.e., vitamin K<sub>1</sub>) have been shown to be lower among patients with Alzheimer's disease (AD) compared to cognitively healthy controls (5), and decreased serum phylloquinone concentrations were associated with altered episodic memory performance in older adults (6). These findings seem especially relevant in clinical practice as it is plausible that intakes of vitamin K may prevent cognitive decline at least in part. Indeed, greater vitamin K intakes have been associated to healthy cognition although patients with AD exhibited lower dietary intakes (2). AD is a chronic, progressive neurodegenerative brain disease affecting 26 million people worldwide (7), whose natural evolution is characterized by increasingly severe cognitive disorders affecting functional autonomy combined with a subjective memory complaint (SMC), which occurs much before the first objective signs (8,9). Although the links between the dietary vitamin K intakes and objective cognitive impairments have already been described (10,11), the relationship between dietary vitamin K and SMC has not been examined yet. This could lead to interesting perspectives for clarifying and preventing cognitive decline in older adults, even before the onset of the first objective signs of dementia. The objective of the present study was to determine whether the dietary vitamin K intake was associated with the presence and severity of SMC among geriatric patients.

## METHODS

### Participants

We studied in- and outpatients aged 65 and older consecutively recruited in the CLIP (Cognition and LIPOPphilic vitamins) study from February to April 2014. The CLIP study is an observational, cross-sectional cohort study designed to examine the relationships between neurocognition and lipophilic vitamins among patients hospitalized or seen in consultation in the geriatric acute care unit of the University Hospital of Angers, France. After giving their informed consent for research, included participants received a full medical examination consisting of structured questionnaires, a standardized clinical examination and a blood test. The study was conducted in accordance with the ethical standards set forth in the Helsinki Declaration (1983). The entire study protocol was approved by the local Ethical Committee.

### Explanatory variable: dietary vitamin K intake

The dietary vitamin K intake was estimated from a semi-quantitative food frequency questionnaire (FFQ) (12). FFQs are considered the only practical and affordable method to assess dietary usual intake in relation to development of various diseases in large epidemiological studies (12). The 50-item FFQ used here was specifically designed to determine the daily dietary vitamin K intake during the previous 12 months. It comprises 50 food items identified as important contributors to phylloquinone intake(e.g., spinach, iceberg lettuce, collards, and broccoli) and items with very high phylloquinone content( $\geq 500 \mu\text{g}/\text{usual portion}$ ). The FFQ was interviewer-administered in 30 minutes by questioning the patients and/or their relatives when applicable. Estimated vitamin K intake was calculated for each food item by multiplying the amount of phylloquinone for that food item by the selected frequency and serving size(calculated as 0.5 for smaller than, and 1.5 for larger than the

suggested portion), and all values were added to provide an estimate in  $\mu\text{g}/\text{day}$  of each participant's daily vitamin K intake. The vitamin K FFQ shows good relative agreement with 5-day food records ( $\kappa=0.60$ ,  $P<0.001$ ) (12). The dietary reference intake (DRI) for vitamin K is at least 0.12mg/day for males and 0.09mg/day for females (13).

### **Dependent variables: subjective memory complaint**

The SMC was rated using the Memory Complaint Questionnaire (MAC-Q) (14), in the absence of delirium identified with the Confusion Assessment Method (15). The six-item MAC-Q requires participants to compare current memory function to memory function at earlier ages in daily scenarios. Five questions address daily activities compared to 5 years ago; and one final question addresses the general feeling on overall memory function compared to 10 years ago. For each question, five possible answers range from “much better now” (scored 5) to “much worse now” (scored 1), with a total score out of 30 (best).

Advanced SMC was defined as MAC-Q score  $\leq 15$ . The MAC-Q is easy to perform and has demonstrated good test-retest reliability (14).

### **Covariates**

Age, gender, body mass index (BMI), education level, comorbidity burden, history of stroke, regular use of vitamin K antagonists (VKAs), objective cognitive disorders, functional autonomy, mood, serum concentrations of vitamin B12, thyroid-stimulating hormone (TSH), albumin, and estimated glomerular filtration rate (i.e., creatinine clearance, eGFR) were used as potential confounders. The BMI was calculated as: [weight (kg) / height<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)]. Weight was measured with a beam balance scale, and height with a height gauge. Evaluation of education level was based on self-report. High education level was defined as graduate studies. Comorbidity burden was estimated with the Cumulative Illness Rating Scale-

Geriatrics (CIRS-G) score (range 0-60, worst) (16). History of stroke was sought by questioning the patients, the family physicians and the patients' files. Stroke was defined according to the World Health Organization criteria as rapidly developed signs of focal or global disturbance of cerebral function lasting longer than 24 hours, with no apparent nonvascular cause (17). In case of clinical suspicion, computed tomography or magnetic resonance imaging scan was necessary to confirm the diagnosis and to distinguish among ischemic stroke and intracranial hemorrhage. The regular use of VKAs was systematically noted from the primary care physicians' prescriptions and sought by questioning the patients and their relatives, whatever the type of VKA used (i.e., warfarin, acenocoumarol, or fluindione), the indication, length of treatment and history of international normalized ratio (INR). Objective cognitive disorders were defined as Mini-Mental State Examination score < 24 in the absence of delirium (18). Functional autonomy was assessed with the 4-item Instrumental Activities of Daily Living (IADL) score (range 0-4, worst) (19). Mood was rated with the 4-item Geriatric Depression Scale (GDS) score (range 0-4, worst) (20). Finally, the serum concentrations of vitamin B12, TSH, albumin and creatinine were measured using automated standard laboratory methods at the University Hospital of Angers, France, and eGFR was calculated using the Cockcroft-Gault formula ( $[(140 - \text{age years}) \times \text{weight kg} / \text{creatinine } \mu\text{mol/L}] \times 1.04$  for females, and  $\times 1.25$  for males).

#### *Statistical analysis*

The participants' characteristics were summarized using means and standard deviations or frequencies and percentages, as appropriate. Normality of data distribution was checked using skewness-kurtosis test. As the number of observations was higher than 40, comparisons were not affected by the shape of the error distribution and no transform was applied (21). Firstly, comparisons between participants separated into two groups according to advanced SMC (ie, MAC-Q score  $\leq 15$ ) were performed using Student's *t*-test or the Chi-square test, as

appropriate. Secondly, the mean difference of dietary vitamin K intake was calculated between participants with advanced SMC and those without. Thirdly, univariate and multiple (i.e., fully adjusted and backward models) linear regressions were used to examine the association between the dietary vitamin K intake (independent variable) and the MAC-Q score (dependent variable), while adjusting for potential confounders. Finally, a multiple (i.e. fully adjusted) logistic regression model was performed to examine the odds ratio of advanced SMC according to participants' characteristics. P-values <0.05 were considered significant. All statistics were performed using SPSS (v19.0; SPSS, Inc., Chicago, IL) and RevMan (v5.1, Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark).

## RESULTS

Of 287 participants recruited in the CLIP study, all data were available for 191 participants (mean±standard deviation, 82.9±7.1years; 62.3% female; 60.2% inpatient). The mean dietary vitamin K intake was 0.32±0.20 mg/day. The mean MAC-Q score was 14.20±3.46, and 131 participants (68.6%) had advanced SMC (i.e., MAC-Q score ≤15). Participants with advanced SMC had lower dietary vitamin K intake than the others (respectively, 0.29±0.19 versus 0.38±0.21 with P=0.005) (Table 1). The between-group mean difference of dietary vitamin K intake was 0.09 mg/day [95% confidence interval (CI): 0.02;0.15].

The dietary vitamin K intake correlated positively with the MAC-Q score used as a quantitative variable ( $r=0.15$ ,  $P=0.040$ ) (Figure 1). As indicated in Table 2, the association remained significant after adjustment for potential confounders (fully adjusted  $\beta=3.41$ ,  $P=0.029$ ). The dietary vitamin K intake was also retained in the backward regression model to explain the MAC-Q score (adjusted  $\beta=2.82$ ,  $P=0.048$ ). The other variables associated with the MAC-Q score were the education level ( $P=0.023$ ), the presence of objective cognitive

disorders ( $P=0.008$ ), the IADL score ( $P<0.001$ ), the GDS score ( $P=0.033$ ), and the eGFR ( $P=0.013$ ).

Finally, Figure 2 shows logistic regressions between the dietary vitamin K intake, advanced SMC (i.e., MAC-Q score  $\leq 15$ ), and participants' characteristics with odds ratios (OR) and 95% CI. The dietary vitamin K intake was associated with advanced SMC (unadjusted OR=0.11 [95% CI: 0.02;0.54],  $P=0.006$ ; fully adjusted OR=0.05,  $P=0.028$ ). We also found an association of advanced SMC with the education level (OR=5.0,  $P=0.029$ ), the presence of objective cognitive disorders (OR=3.4,  $P=0.032$ ) and the IADL score (OR=2.2,  $P=0.002$ ).

## DISCUSSION

The main finding of this study is that, irrespective of all measured potential confounders, increased dietary vitamin K intake was associated with fewer and less severe SMC among geriatric patients. Specifically, patients with advanced SMC consumed 90  $\mu\text{g}$  less vitamin K each day.

These findings are consistent with the emerging epidemiological literature on vitamin K and cognition. Using standard objective neuropsychological testing, previous studies have reported associations of decreased serum phylloquinone concentration with worse episodic memory performance in older adults (6) and with AD (5). Associations between lower dietary vitamin K intake and AD have also been reported (10,11). Conversely, the link between the dietary vitamin K intake and the subjective perception of cognitive decline has hardly been studied. Thus, the present paper provides additional information, notably, to the best of our knowledge, the first evidence of an association between vitamin K and SMC. SMC is one of the most frequently encountered complaints in the seniors, with prevalence around 50% (22). Importantly, although it has limited association with objective cognitive performance, SMC is

predictive of unfavourable cognitive outcomes such as an increased risk of converting to Mild Cognitive Impairment (MCI) or to dementia (23). Moreover, SMC is well-known to cause anxiety and to affect patients' quality of life (24). Thus, finding that dietary vitamin K intake is associated with more frequent and more severe SMC has potential clinical implications and suggests that increasing the intakes of vitamin K may prevent at least partially SMC and related adverse effects.

How the dietary vitamin K intake is associated with SMC is not completely understood.

Vitamin K exerts action in the brain, mostly as menaquinone-4 (i.e., vitamin K<sub>2</sub>) (2-4).

Vitamin K modulates the synthesis and metabolism of sphingolipids, which are key players in neuronal proliferation, differentiation, senescence, cell–cell interaction, and transformation (3,4). Recent research has linked alterations in sphingolipid metabolism to the aging process and neurodegenerative disorders such as AD (4). In parallel, two VKDPs, Gas6 (growth arrest-specific gene 6) and protein S, are also closely associated with the CNS (3,4). Gas6 is involved in chemotaxis, mitogenesis, cell growth, and myelination, and has further been shown to rescue cortical neurons from amyloid β–induced apoptosis, a hallmark of AD (25).

Protein S offers neuronal protection during ischemic/hypoxic injury, both *in vivo* and *in vitro* (26). It may also protect neurons from N-methyl-D-aspartate–induced toxicity and apoptosis (27). Taken together, these data suggest the importance of adequate (i.e. high enough) vitamin K levels for neurocognition and SMC in older adults (2). However, causality cannot be inferred from our cross-sectional study. It is possible that, unlike our hypothesis, worse perception of cognitive skills is actually synonymous with loss of functional autonomy, and is responsible for poor access to vitamin K-rich food. For instance, lower consumption of green vegetables, one of the main source of vitamin K, has been reported in participants with cognitive disorders compared to cognitively healthy participants (11). Moreover, the association between the dietary vitamin K intake and SMC could also be explained in a more

general way by everyday dietary habits as nutrients are not consumed in isolation but rather as components of an overall diet, which is precisely considered as a modifiable risk factor for cognitive decline (28). However, the latter assumptions should be mitigated here by the fact that the mean BMI of 26.2 kg/m<sup>2</sup> in our study indicated overweight according to the National Heart, Lung, and Blood Institute (29), and because there was no BMI difference when comparing participants with and without advanced SMC (P=0.768, Table 1). Moreover the association of dietary vitamin K intake with the MAC-Q score was significant even after adjustment for BMI and albumin concentration (Table 2).

Of note, we also found an inverse association of the MAC-Q score with education level, the presence of cognitive disorders and reduced functional autonomy. These results are consistent with previous literature as it has been reported that a high socio-cultural level makes people more attentive and more aware to any cognitive difficulties (30). Moreover, SMC is often concomitant with objective cognitive decline and subsequent functional decline (9). Our results are therefore consensual, which strengthens the consistency of our study and confirms the relevance of the vitamin K effect.

The strengths of our study include the originality of the research question on a highly common condition in older adults, the standardized collection of data from a single research center, the assessment of the dietary vitamin K intake over the past 12 months, and the detailed description of the participants' characteristics allowing the use of regression models to measure adjusted associations. Regardless, a number of limitations should be acknowledged. First, due to the limited number of 191 in- and outpatients, our study may lack power and the participants may be not representative of the population of all seniors. Second, although we were able to control for important characteristics that could modify the associations, residual potential confounders such as the determination of the energy intake, might still be present. Third, limitations include the use of the MAC-Q tool, which may have

overestimated the prevalence of SMC as it asks the participants to compare their present memory with their own memory when they were younger (31). In future studies, the screening for SMC should use other set point, e.g., comparing current memory with that of people of the age group. Fourth, although the MAC-Q tool has demonstrated good test-retest reliability (14), a short questionnaire may be insufficient for the evaluation of SMC as part of diagnostic criteria. Finally, our study is cross-sectional at present, which precludes inferring causality. Correlations and associations do not prove cause and effect, but, just as zero correlations provide no support for a hypothesis of cause and effect, non-zero correlations do provide support. A future prospective analysis of the CLIP cohort should examine the MAC-Q changes over time and elucidate whether the dietary vitamin K intake have prognostic significance on SMC.

## **CONCLUSIONS**

In conclusion, we report a direct association between increased vitamin K intake and less severe subjective memory complaint among geriatric patients. These findings contribute to better understanding the involvement of vitamin K in cognitive decline and its perception by older patients, and provide a scientific base for vitamin K replacement trials attempting to improve older patients' subjective experience of cognitive decline.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

The authors thank Elena De Neree Tot Babberich, BS, Clemence Gourdeau, BS, Simon Pointel, BS, Bruno Lemarchant, BS, from Medical School, University of Angers, UNAM, Angers, France, for collecting the participants' data and food records.

## **DISCLOSURES**

The authors report no conflict of interest with this manuscript. They have no relevant financial interest in this manuscript.

## **AUTHORS CONTRIBUTION**

- Annweiler has full access to the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analyses.
- Study concept and design: Annweiler.
- Acquisition of data: Chouet, Boucher and Annweiler.
- Analysis and interpretation of data: Chouet and Annweiler.
- Drafting of the manuscript: Chouet and Annweiler.
- Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Ferland, Barberger-Gateau, Rolland, Presse, Boucher and Beauchet.
- Obtained funding: Annweiler.
- Statistical expertise: Annweiler.
- Administrative, technical, or material support: Annweiler.
- Study supervision: Annweiler.

## **SPONSOR'S ROLE**

None.

## REFERENCES

1. Suttie JW. Vitamin K in Health and Disease. Boca Raton, FL: CRC Press; 2009.
2. Allison AC. The possible role of vitamin K deficiency in the pathogenesis of Alzheimer's disease and in augmenting brain damage associated with cardiovascular disease. *Med Hypotheses*. 2001;57:151-155.
3. Ferland G. Vitamin K, an emerging nutrient in brain function. *Biofactors*. 2012;38:151-157.
4. Ferland G. Vitamin K and the nervous system: an overview of its actions. *Adv Nutr*. 2012;3:204-212.
5. Sato Y, et al. Vitamin K deficiency and osteopenia in elderly women with Alzheimer's disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86:576-581.
6. Presse N, et al. Vitamin K status and cognitive function in healthy older adults. *Neurobiol Aging*. 2013;34:2777-2783.
7. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 366: 2112-7 (2005).
8. Jorm AF, Christensen H, Korten AE, Jacomb PA, Henderson AS. Memory complaints as a precursor of memory impairment in older people: a longitudinal analysis over 7–8 years. *Psychol Med* 31: 441-9 (2001).
9. Jahn H. [Memory loss in Alzheimer's disease](#). *Dialogues Clin Neurosci* 15: 445-54 (2013).
10. Shatenstein B, Kergoat MJ, Reid I. Poor nutrient intakes during 1-year follow-up with community-dwelling older adults with early stage Alzheimer dementia compared to cognitively intact matched controls. *J Am Diet Assoc*. 2007;107:2091-2099.
11. Presse N, et al. Low vitamin K intakes in community-dwelling elders at an early stage of Alzheimer's disease. *J Am Diet Assoc*. 2008;108:2095-2099.

12. Presse N, Shatenstein B, Kergoat MJ, Ferland G. Validation of a semi-quantitative food frequency questionnaire measuring dietary vitamin K intake in elderly people. *J Am Diet Assoc.* 2009 Jul;109(7):1251-5.
13. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Vitamin K. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc.* Washington, D.C.: National Academy Press; 2001:162–196
14. Crook TH, Feher EP, Larabee GJ. Assessment of memory complaint in age-associated memory impairment: the MAC-Q. *International Psychogeriatric* 1992;4:165-175.
15. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, et al. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. 1990;113:941-948.
16. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, Mulsant B, Reynolds CF 3rd. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res* 1992; 41(3): 237-48.
17. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ.* 1976;54:541-553.
18. Mungas D. In-office mental status testing: a practical guide. *Geriatrics* 1991;46:54-58.
19. Pérès K, Chrysostome V, Fabrigoule C, Orgogozo JM, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Restriction in complex activities of daily living in MCI: impact on outcome. *Neurology* 2006; 67(3): 461-466.
20. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS). Recent evidence and development of a shorter version. In: Brink TL, editor. *Clinical Gerontology: A Guide to Assessment and Intervention.* New York: The Haworth Press; 1986. p165-173.

21. Rochon, J., Gondan, M., Kieser, M. To test or not to test: Preliminary assessment of normality when comparing two independent samples. *BMC Med Res Methodol.* 2012; 12, 81.
22. Jorm AF, Butterworth P, Anstey KJ, Christensen H, Easteal S, Maller J, et al. Memory complaints in a community sample aged 60–64 years: associations with cognitive functioning, psychiatric symptoms, medical conditions, APOE genotype, hippocampus and amygdala volumes, and white matter hyperintensities. *Psychol Med* 34: 1495-1506 (2006).
23. Geerlings MI, Jonker C, Bouter LM, Ader HJ, Schmand B. Association between memory complaints and incident Alzheimer's disease in elderly people with normal baseline cognition. *Am J Psychiatry* 156: 531-7 (1999).
24. Mol M, Carpay M, Ramakers I, Rozendaal N, Verhey FRJ, Jolles J. The effect of perceived forgetfulness on quality of life in older adults: a qualitative review. *Int J Geriatr Psychiatry* 22: 393-400 (2007).
25. Yagami T, et al. Effect of Gas6 on secretory phospholipase A(2)-IIA-induced apoptosis in cortical neurons. *Brain Res.* 2003;985:142-149.
26. Liu D, Guo H, Griffin JH, Fernandez JA, Zlokovic BV. Protein S confers neuronal protection during ischemic/hypoxic injury in mice. *Circulation.* 2003;107:1791-1796.
27. Zhong Z, et al. Protein S protects neurons from excitotoxic injury by activating the TAM receptor Tyro3-phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway through its sex hormone-binding globulin-like region. *J Neurosci.* 2010;30:15521-15534.
28. Morris MC. The role of nutrition in Alzheimer's disease: epidemiological evidence. *Eur J Neurol* 2009;16:1-7.

29. Clinical guideline on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. 1998. National Heart, Lung, and Blood Institute (online). Available at: [http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob\\_gdlns.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob_gdlns.pdf).

*Accessed August 6, 2014*

30. Dujardin K, Duhamel A, Delliaux M, Thomas-Antérion C, Destée A, Defebvre L. Cognitive complaints in Parkinson's disease: its relationship with objective cognitive decline. *J Neurol.* 2010 Jan;257(1):79-84.

31. Barker A, Jones R: Age-associated memory impairment: Diagnostic and treatment issues. *Int J Geriatr Psychiatry* 8: 305-310, 1993

**Table 1. Characteristics and comparison of the participants (n=191) separated into two groups based on subjective memory complaint.**

	<b>Advanced SMC*</b>			<b>P-Value<sup>†</sup></b>
	<b>Total cohort</b> <b>(n=191)</b>	<b>Yes</b> <b>(n=131)</b>	<b>No</b> <b>(n=60)</b>	
<b>Demographical measures</b>				
Age, years	82.86±7.13	83.79±6.47	80.83±8.10	<b>0.008</b>
Female, n (%)	119 (62.3)	80 (61.1)	39 (65.0)	0.603
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	26.19±5.39	26.28±5.82	26.02±4.40	0.768
High education level <sup>‡</sup> , n (%)	33 (17.3)	22 (16.8)	11 (18.3)	0.794
<b>Clinical measures</b>				
CIRS-G score, /60	8.29±4.05	8.82±3.87	7.15±4.23	<b>0.013</b>
History of stroke, n (%)	28 (14.7)	19 (14.5)	9 (15.3)	0.893
Use of vitamin K antagonists, n (%)	31 (16.2)	21 (16.0)	10 (16.7)	0.912
Objective cognitive disorders <sup>  </sup> , n (%)	109 (57.1)	87 (71.9)	22 (37.9)	<0.001
IADL score, /4	1.82±1.44	2.15±1.38	1.10±1.31	<0.001
GDS score, /4	0.78±1.14	0.85±1.17	0.64±1.06	0.274
MAC-Q score, /30	14.20±3.46	12.67±3.15	17.53±0.54	-
Inpatient, n (%)	115 (60.2)	88 (67.2)	27 (45.0)	<b>0.004</b>
<b>Biological measures</b>				
Dietary vitamin K intake, mg/day	0.32±0.20	0.29±0.19	0.38±0.21	<b>0.005</b>

Serum vitamin B12 concentration, ng/L	444.25±266.24	460.17±301.52	408.36±157.08	0.231
Serum TSH concentration, mUI/L	1.64±1.75	1.70±1.96	1.50±1.16	0.472
Serum albumin, g/L	34.89±5.55	34.13±5.55	36.58±5.19	<b>0.005</b>
Estimated glomerular filtration rate, mL/min	53.68±21.93	52.91±20.72	55.33±24.41	0.501

---

Data presented as mean $\pm$ standard deviation where applicable. CIRS-G: Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics; GDS: Geriatric Depression Scale; IADL: Instrumental Activities of Daily Living; MAC-Q: Memory Complaint Questionnaire; SMC: subjective memory complaint; TSH: Thyroid Stimulating Hormone; \*: MAC-Q score  $\leq 15$ ; †: Between-group comparisons based on t-test or Chi-square test, as appropriate; ‡: Graduate studies; ||: Mini-Mental State Examination score  $< 24$ ; P-value significant (i.e.  $< 0.05$ ) indicated in bold.

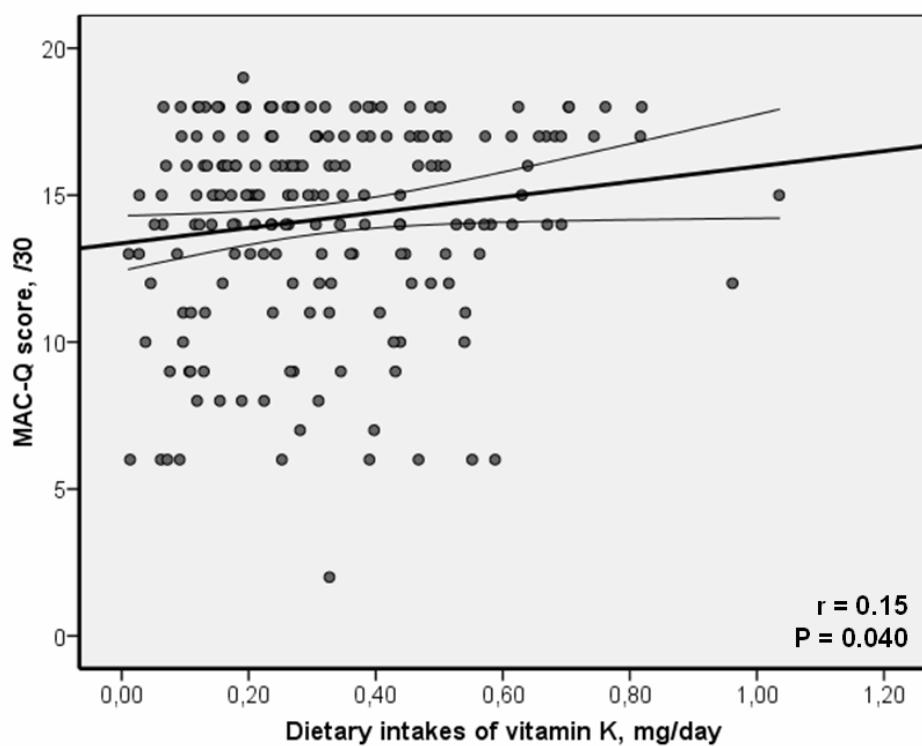
**Table 2.** Univariate and multiple linear regressions showing the cross-sectional association between the dietary vitamin K intake (independent variable) and the MAC-Q score (dependent variable), adjusted for participants' characteristics (n=191)

	MAC-Q score					
	Unadjusted model		Fully adjusted model		Backward model	
	Unadjusted $\beta$ [95%CI]	P-Value	Adjusted $\beta$ [95%CI]	P-Value	Adjusted $\beta$ [95%CI]	P-Value
Dietary vitamin K intake	2.62 [0.12;5.11]	<b>0.040</b>	3.41 [0.37;6.45]	<b>0.029</b>	2.82 [0.02;5.62]	<b>0.048</b>
Age	-0.07 0.14;-0.01]	[-	<b>0.038</b>	-0.01 0.12;0.10]	[-	0.878
Female	0.36 0.66;1.39]	[-	0.483	-0.02 [-1.15;1.12]	0.948	-
Body mass index	-0.06 [-0.16;0.04]	0.218	-0.08 0.20;0.04]	[-	0.183	-
High education level*	-0.61 [-1.91;0.70]	0.361	-1.65 [-3.14;-0.16]	<b>0.030</b>	-1.62 [-3.01;-0.23]	<b>0.023</b>
CIRS-G score	-0.12 0.25;0.01]	[-	0.068	0.08 [-0.08;0.25]	0.325	-
History of stroke	0.50 0.91;1.90]	[-	0.486	1.22 [-0.43;2.87]	0.147	-
Use of vitamin K antagonists	0.49 0.85;1.84]	[-	0.468	1.09 0.47;2.65]	[-	0.169
Objective cognitive disorders†	-2.34 [-3.28;-1.39]	<b>&lt;0.001</b>	-1.91 [-3.21;-0.60]	<b>0.005</b>	-1.62 2.81;-0.43]	[- <b>0.008</b>
IADL score	-1.07 1.38;-0.76]	[-	<b>&lt;0.001</b>	-0.98 1.44;-0.52]	[-	<b>&lt;0.001</b>
GDS score	-0.53 [-.097;-0.10]	<b>0.015</b>	-0.52 [-0.97;-0.07]	<b>0.025</b>	-0.46 [-0.87;-0.04]	<b>0.033</b>
Serum vitamin B12 concentration	-0.01	[-	0.417	0.0002	0.882	-

		0.01;0.01]			[-0.003;0.002]		
Serum TSH concentration	0.01 0.28;0.30]	[-	0.950	0.03 [-0.41;0.47]	0.883	-	-
Serum albumin concentration	0.05 0.04;0.14]	[-	0.306	-0.05 [-0.17;0.07]	0.422	-	-
Estimated glomerular filtration rate	-0.01 0.04;0.01]	[-	0.291	-0.02 [-0.05;0.02]	0.351	-0.03 [-0.06;-0.01]	<b>0.013</b>

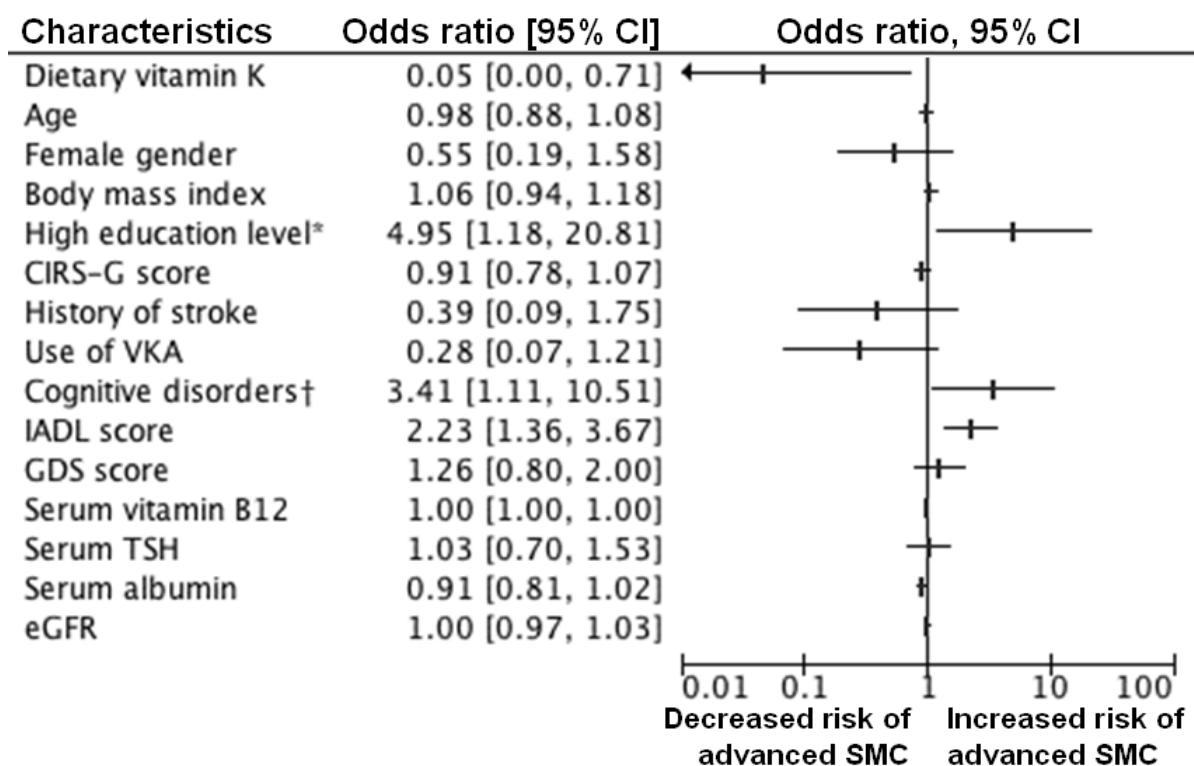
---

$\beta$ : Coefficient of regression corresponding to a change in MAC-Q score; CI: Confidence interval; CIRS-G: Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics; GDS: Geriatric Depression Scale; IADL: Instrumental Activities of Daily Living; MAC-Q: Memory Complaint Questionnaire; TSH: Thyroid Stimulating Hormone; \*: Graduate studies; †: Mini-Mental State Examination score < 24;  $\beta$  significant (i.e.,  $P < 0.05$ ) indicated in bold.



**Figure 1. Relationship between dietary vitamin K intake and MAC-Q score.**

The thick line is the best-fit linear regression line, and the thin lines at the top and bottom are the limits of the 95% confidence interval.



**Figure 2. Odds ratio of advanced subjective memory complaint (SMC, i.e. MAC-Q score≤15) according to participants' characteristics (n=191)**

CI: Confidence interval; CIRS-G: Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics; eGFR: estimated glomerular filtration rate; GDS: Geriatric Depression Scale; IADL: Instrumental Activities of Daily Living; MAC-Q: Memory Complaint Questionnaire; PTH: parathyroid hormone; TSH: Thyroid Stimulating Hormone concentration; VKA: vitamin K antagonist; \*: Graduate studies; †: Mini-Mental State Examination score < 24



## RESUME

**INTRODUCTION.** De faibles apports alimentaires en vitamine K, vitamine liposoluble impliquée dans le cerveau, sont associés à de faibles performances cognitives chez les personnes âgées. L'impact de la perception subjective des difficultés cognitives n'a pas encore été examiné. L'objectif de cette étude transversale était de déterminer si les apports alimentaires en vitamine K étaient associés à la présence et à la sévérité de la plainte mnésique subjective dans une population gériatrique.

**MATERIEL ET METHODES.** Cent quatre-vingt onze patients, ambulatoires et hospitalisés, de l'étude CLIP, ont rempli un questionnaire de fréquence alimentaire pour déterminer leurs apports quotidiens de vitamine K. La plainte mnésique a été évaluée parallèlement par le *Memory Complaint Questionnaire* (MAC-Q; score 0-30). Une plainte mnésique avancée était définie par un score de MAC-Q  $\leq 15$ . L'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, le niveau d'éducation, les co-morbidités, l'antécédent d'accident vasculaire cérébral, la consommation d'anti-vitamine K, les troubles cognitifs objectivés, l'autonomie, l'humeur, les concentrations sériques en vitamine B12, TSH, albumine, et le débit de filtration glomérulaire ont été analysés comme potentiels facteurs de confusion.

**RESULTATS.** En comparaison aux participants sans plainte mnésique avancée, ceux avec plainte mnésique ( $n=131$ ) avaient une consommation moyenne alimentaire en vitamine K plus faible ( $0.29 \pm 0.19$  versus  $0.38 \pm 0.21$ ,  $P=0.005$ ). Une consommation alimentaire en vitamine K élevée était associée positivement au score de MAC-Q (modèle ajusté  $\beta=3.41$ ,  $P=0.029$ ) et inversement à une plainte mnésique avancée (modèle ajusté  $OR=0.05$ ,  $P=0.028$ ).

**CONCLUSIONS.** Des apports alimentaires élevés en vitamine K étaient associés à une plainte mnésique moins fréquente et moins sévère dans cette cohorte de patients âgés.

**Mots-clés :** cognition, plainte mnésique, nutrition, personnes âgées, vitamine K.