

Université de Montréal

**Implantation d'une étude pilote d'intervention visant l'amélioration
des fonctions cognitives chez des patients coronariens par la prise d'un
supplément quotidien de vitamine K**

Par

Crystèle Hogue

Département de nutrition, Faculté de Médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de
M.Sc. en nutrition

Décembre 2022

© Crystèle Hogue, 2022

Ce mémoire intitulé

**Implantation d'une étude pilote d'intervention visant l'amélioration des fonctions cognitives
chez des patients coronariens par la prise d'un supplément quotidien de vitamine K**

Présenté par

Crystèle Hogue

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Valérie Marcil

Président-rapporteur

Guylaine Ferland

Directeur de recherche

Chantal Bémeur

Membre du jury

Résumé

La vitamine K est reconnue pour son rôle dans la coagulation sanguine. Les apports alimentaires de cette vitamine influencent la stabilité de l'anticoagulothérapie à la warfarine sodique. Une intervention visant à augmenter de $\geq 150 \mu\text{g/j}$ les apports alimentaires de vitamine K a été développée au sein du laboratoire de Guylaine Ferland. Les données préliminaires d'un essai clinique randomisé contrôlé de 24 semaines ont montré que les participants ayant suivi la stratégie alimentaire portant sur la vitamine K ont présenté une anticoagulothérapie plus stable, comparativement aux participants du groupe témoin. Cette stratégie a été décrite afin de fournir les informations nécessaires à son application en pratique clinique.

Les anticoagulants demeurent des piliers dans la prévention des évènements thrombotiques notamment chez certaines personnes atteintes de maladies cardiovasculaires (MCV). Parmi les MCV, les maladies du cœur [particulièrement la maladie coronarienne (MC)] sont les plus répandues. La MC peut accélérer le développement de troubles cognitifs avec l'âge, et ce déclin cognitif relève en grande partie de l'atteinte vasculaire sous-jacente. La vitamine K constitue un nutriment d'intérêt pour le système vasculaire et la cognition au cours du vieillissement et aurait le potentiel d'atténuer les effets néfastes de la MC sur le cerveau. Une étude pilote d'intervention de 12 semaines examinant l'impact d'un supplément de $500 \mu\text{g/j}$ de vitamine K sur les fonctions cognitives et vasculaires d'individus atteints de MC stable a été développée. Ce projet a été implanté à l'Institut de Cardiologie de Montréal en mai 2022, et à ce jour, quatre participants ont complété l'intervention. À terme, cette étude permettra d'obtenir une évaluation préliminaire des bénéfices associés à la supplémentation de vitamine K sur la cognition et à recueillir des preuves suffisantes justifiant la planification d'une étude de plus grande envergure au sein de cette population.

Mots-clés : vitamine K, phylloquinone, coagulation sanguine, anticoagulothérapie, cognition, maladie coronarienne.

Abstract

Vitamin K is known for its role in blood coagulation. Dietary intakes of this vitamin influence the stability of warfarin anticoagulation therapy. An intervention aiming to increase dietary vitamin K intakes by $\geq 150 \mu\text{g}/\text{d}$ was developed in Guylaine Ferland's laboratory. Preliminary data from a 24-week randomized controlled trial showed that participants who followed the vitamin K dietary strategy had more stable anticoagulation therapy compared to participants in the control group. This strategy was described to provide the necessary information for its application in clinical practice.

Anticoagulants remain mainstays in the prevention of thrombotic events notably in certain people with cardiovascular disease (CVD). Among CVD, heart disease [particularly coronary heart disease (CHD)] is the most prevalent. Coronary heart disease can accelerate the development of cognitive impairment with age, and this cognitive decline is largely a consequence of the underlying vascular impairment. Vitamin K is a nutrient of interest for the vascular and nervous systems during aging, and has the potential to mitigate the adverse effects of CHD on the brain. A 12-week pilot study examining the impact of a $500 \mu\text{g}/\text{d}$ vitamin K supplement on cognitive and vascular functions in individuals with stable CHD was developed. This project was implemented at the Montreal Heart Institute in May 2022, and to date, four participants have completed the intervention. This study will provide a preliminary assessment of the benefits associated with vitamin K supplementation on cognition and provide sufficient evidence to justify the planning of a larger study in this population.

Keywords : vitamin K, phylloquinone, blood coagulation, anticoagulation therapy, cognition, coronary heart disease.

Table des matières

Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures.....	viii
Liste des sigles et abréviations.....	ix
Remerciements	xi
Introduction.....	xiii
Chapitre 1 – Revue de la littérature.....	1
1. La vitamine K	1
1.1. Structure et vitamères	1
1.2. Fonction	2
1.2.1. Cycle de la vitamine K et réaction de carboxylation	2
1.2.2. Protéines dépendantes de la vitamine K.....	3
1.3. Métabolisme	5
1.3.1. Absorption et transport.....	5
1.3.2. Biodisponibilité.....	6
1.3.3. Stockage et distribution.....	7
1.3.4. Élimination.....	8
1.4. Considérations nutritionnelles.....	8
1.4.1. Sources.....	8
1.4.2. Besoins.....	9
1.4.3. Apports usuels populationnels.....	10
1.4.4. Suppléments de vitamine K.....	11
1.4.5. Mesure du statut vitaminique K.....	12
2. Vitamine K et coagulation sanguine.....	13

2.1.	Anticoagulothérapie à la warfarine	13
2.2.	Rôle de la vitamine K dans l'anticoagulothérapie à la warfarine	14
3.	Maladies cardiovasculaires et santé cognitive.....	16
3.1.	Les maladies cardiovasculaires	16
3.2.	Déclin cognitif lié aux maladies cardiovasculaires.....	17
3.2.1.	Physiopathologie	17
3.2.2.	Caractéristiques cliniques et prévalence.....	18
4.	Rôle de la vitamine K dans la cognition et la santé vasculaire	20
4.1.	Rôle de la vitamine K dans la cognition	21
4.1.1.	VKDP impliquées dans la cognition	21
4.1.2.	Impact de la vitamine K sur la cognition	22
4.2.	Rôle de la vitamine K dans la santé vasculaire	25
4.2.1.	VKDP impliquées dans la santé vasculaire	25
4.2.2.	Impact de la vitamine K sur la santé vasculaire.....	26
4.3.	Intérêt d'étudier la vitamine K et la cognition dans un contexte de maladie coronarienne	29
Chapitre 2 – Problématique et objectifs		31
1.	Problématique.....	31
2.	Objectifs	32
Chapitre 3 – Méthodologie générale		33
1.	Projet WIN.....	33
2.	Projet NutriCog.....	34
2.1.	Brève description du projet	34
2.2.	Développement et implantation du projet.....	37

Chapitre 4 – Résultats	39
1. Article 1	39
2. Article 2	67
3. Résultats préliminaires du projet NutriCog	89
3.1. Données de recrutement.....	89
3.2. Données des participants ayant complété l'étude	90
3.2.1. Description de la cohorte	90
3.2.2. Données alimentaires, anthropométriques et d'activité physique	93
3.2.3. Données biochimiques	98
3.2.4. Adhérence et appréciation des participants à l'intervention, et effets indésirables rapportés par les participants	101
Chapitre 5 – Discussion	104
1. Retour sur les résultats	104
1.1. Projet WIN.....	104
1.2. Projet NutriCog	104
1.2.1. Résultats attendus concernant les mesures cognitives et vasculaires	105
1.2.2. Caractéristiques initiales des participants.....	107
1.2.3. Données alimentaires.....	109
1.2.4. Activité physique et biochimie	111
1.2.5. Adhérence et appréciation	113
2. Forces et limites	115
Chapitre 6 – Conclusion et perspectives.....	117
Références bibliographiques.....	119
Annexes	i

Liste des tableaux

Mémoire

Tableau 1. –	Protéines dépendantes de la vitamine K et leurs rôles respectifs	5
Tableau 2. –	Apports suffisants de vitamine K ($\mu\text{g}/\text{jour}$) selon les différents groupes d'âge et de sexe (33)	10
Tableau 3. –	Fonctions cognitives et leurs principales caractéristiques (adapté de (88))	19
Tableau 4. –	Critères d'éligibilité du projet WIN	33
Tableau 5. –	Critères d'éligibilité du projet NutriCog	35
Tableau 6. –	Caractéristiques sociodémographiques et médicales des quatre participants ayant complété l'étude NutriCog	92
Tableau 7. –	Apports quotidiens en énergie et en macronutriments des quatre participants ayant complété l'étude NutriCog tirés des rappels de 24h mensuels	93
Tableau 8. –	Apports quotidiens de vitamine K, D, E et oméga-3 des quatre participants ayant complété l'étude NutriCog tirés des rappels de 24h mensuels	95
Tableau 9. –	Profil glucidique et lipidique des participants (n=4) tiré des quatre prises de sang (T0, T4, T8, T12)	100
Tableau 10. –	Adhérence des quatre participants ayant complété l'étude NutriCog mesurée par le décompte des seringues usagées sur les 12 semaines d'intervention	101

Liste des figures

Mémoire

Figure 1. –	Structure chimique des vitamines K (tiré de (25)).....	2
Figure 2. –	Cycle de la vitamine K (adapté de (25))	3
Figure 3. –	Action de la warfarine sur le cycle de la vitamine K (adapté de (25))	14
Figure 4. –	Pourcentage de participants avec et sans maladie coronarienne ne respectant pas les apports nutritionnels de référence pour la vitamine K (valeur de p pour test du chi-carré)...	30
Figure 5. –	Organigramme du processus de recrutement et de la participation des sujets de l'étude NutriCog	90
Figure 6. –	Apports de vitamine K ($\mu\text{g}/\text{j}$) tirés des questionnaires de fréquence alimentaire pour la vitamine K au début et à la fin de l'intervention ($n=4$).....	96
Figure 7. –	Poids des quatre participants mesuré au début et à la fin de l'intervention	97
Figure 8. –	Scores d'activité physique tirés du questionnaire PASE à chaque mois de l'intervention pour les quatre participants.....	98
Figure 9. –	Appréciation de l'intervention rapportée par les quatre participants au terme de l'étude NutriCog	103

Article 1

Figure 1. –	Frequently consumed foods with their phyloquinone (VK1) content per standard portion.....	47
Figure 2. –	Regular menu examples with simple modifications to create VK1-rich menus.....	49
Figure S1. –	Food facts sheets example.....	65

Article 2

Figure 1. –	Schedule of enrolment, interventions, and assessments.....	77
-------------	--	----

Liste des sigles et abréviations

AMT : apport maximal tolérable

ANR : apport nutritionnel recommandé

ApoE : apolipoprotéine E

AS : apport suffisant

AVC : accident vasculaire cérébral

BME : besoin moyen estimatif

CONSORT : *consolidated standards of reporting trials*

ÉVAM : étendue des valeurs acceptables pour les macronutriments

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

FFQ-VK : questionnaire de fréquence alimentaire pour la vitamine K

Gas6 : *growth arrest-specific gene 6*

GGCX : γ -glutamyl carboxylase

Gla : résidu d'acide γ -carboxyglutamique

Glu : résidu d'acide glutamique

GRP : *gla-rich protein*

HDL : *lipoprotéine de haute densité*

HPLC : chromatographie liquide à haute performance

ICM : institut de cardiologie de Montréal

IMC : indice de masse corporelle

INR : *international normalized ratio*

K1 : phylloquinone

K3 : ménadione

LDL : lipoprotéine de faible densité

MC : maladie coronarienne

MCV : maladie cardiovasculaire

MGP : *matrix-gla protein*

MK : ménaquinone

MK-13 : ménaquinone-13

MK-4 : ménaquinone-4

MK-7 : ménaquinone-7

MMSE : mini-mental state examination

MoCA : *Montreal cognitive assessment*

NHANES : *national health and nutrition examination survey*

PASE : *physical activity scale for the elderly*

SPIRIT : *standard protocol items: recommendations for interventional trials*

TIDieR : *template for intervention description and replication*

VKDP : protéine dépendante de la vitamine K

VKOR : vitamine K oxydoréductase

VKR : vitamine K réductase

VLDL : lipoprotéine de très faible densité

Remerciements

J'aimerais d'abord remercier ma directrice, Guylaine Ferland, de m'avoir accompagnée à travers ces deux années de maîtrise. Je me trouve privilégiée d'avoir été initiée, dès mon stage au baccalauréat, à la recherche par une chercheuse avec tant d'expérience. Durant mon cheminement, vous m'avez transmis votre passion pour la recherche. Mon parcours à la maîtrise aura aussi été riche en expériences, et c'est en partie grâce à vous. Merci pour toutes les opportunités d'apprendre et forger mon profil en recherche.

Je remercie aussi mes collègues de laboratoire, Bouchra et Lisa, pour leur contribution à l'étude NutriCog. J'ai beaucoup aimé travailler avec vous. Ça va me manquer de ne plus vous croiser au laboratoire.

Merci à toute l'équipe du Centre ÉPIC (chercheurs, cardiologues, assistants de recherche, infirmières) et aux pharmaciennes du Centre de recherche de l'ICM. Vous m'avez permis de m'intégrer à votre bel environnement de travail et ça a été un plaisir de collaborer avec vous.

Un merci spécial aux quatre participants de l'étude NutriCog que j'ai eu la chance de côtoyer. Merci d'avoir été si généreux de votre temps, de votre énergie, et de m'avoir partagé votre histoire afin de contribuer à la recherche.

J'aimerais également remercier Matthieu Ruiz, qui a été une oreille attentive et une personne humaine ayant les bons mots pour me rassurer à travers mon parcours.

Merci également à Valérie Marcil et Chantal Bémeur, qui ont accepté de faire partie du jury de mon mémoire.

Je remercie toutes les organisations ayant soutenu financièrement mon parcours à la maîtrise, notamment les Instituts de recherche en santé du Canada, la Faculté de médecine de l'Université de Montréal, le Centre de recherche de l'Institut de Cardiologie de Montréal, le Département de nutrition de l'Université de Montréal, et la banque Desjardins.

Merci à mes parents et ma famille qui m'ont toujours supporté dans mes études. Merci à mon amie Josianne, ma « nutricopine » depuis le premier jour du baccalauréat, mon pilier à travers

toutes ces années. Merci infiniment pour ton écoute, tes conseils rassurants, ta capacité de me changer les idées, de me faire rire et de me faire sentir bien dans les moments où j'étais plus stressée. Finalement, merci à mon copain Charles, qui a été là pour moi dans les bons moments comme dans les moments plus durs. Merci pour ton écoute, ta patience lorsque j'en avais moins, ton support et tes mots justes. Merci de croire en moi et de m'encourager dans toutes mes aventures en recherche.

Introduction

La vitamine K est un micronutriment principalement contenu dans les légumes verts dont le rôle le plus connu est celui associé à la coagulation sanguine. Ces dernières années, cette vitamine a été identifiée comme un modulateur important de la stabilité de l'anticoagulothérapie à la warfarine sodique (Coumadin). En effet, en raison de sa fenêtre thérapeutique étroite, la stabilité du traitement à la warfarine demeure un défi clinique, une anticoagulation excessive ou insuffisante étant associée, respectivement, à la formation de thrombus ou à la présence d'hémorragie (1). Des études observationnelles ont montré que des apports plus élevés de vitamine K étaient associés à un meilleur contrôle de l'anticoagulothérapie (2, 3). De plus, des études d'intervention ayant utilisé de faibles doses de supplément de vitamine K (100-150 µg/j) se sont avérées bénéfiques pour la stabilité du traitement à la warfarine (4). Une intervention alimentaire visant à augmenter les apports quotidiens de vitamine K à un niveau similaire à celui observé dans les études de supplémentation a été développée au sein du laboratoire de Guylaine Ferland. Les données préliminaires d'un essai clinique randomisé contrôlé ont montré que les participants ayant suivi la stratégie alimentaire portant sur la vitamine K ont présenté une anticoagulothérapie plus stable, comparativement aux participants du groupe témoin (5). Cette stratégie alimentaire pourrait offrir aux patients traités à la warfarine de nouvelles possibilités d'améliorer leur traitement. Le premier article présenté dans ce mémoire vise donc à décrire cette intervention afin de fournir les informations nécessaires à son application en pratique clinique et à sa reproductibilité dans des études futures.

Les anticoagulants demeurent des piliers dans la prévention des évènements thrombotiques notamment chez certaines personnes atteintes de maladies cardiovasculaires (MCV). Parmi les MCV, les maladies du cœur [particulièrement la maladie coronarienne (MC)] sont les plus répandues, touchant 1 personne sur 12 au Canada en 2020 (6). Le déclin des fonctions cognitives est un processus physiologique normal associé au vieillissement. Toutefois, certaines maladies, telles que la MC, peuvent accélérer le développement de troubles cognitifs avec l'âge (7, 8). Spécifiquement, les personnes atteintes de MC présentent de moins bonnes performances aux tests de cognition globale, de vitesse de traitement de l'information, de fonctions exécutives, de mémoire et de fluence verbale (9). Ce déclin cognitif relève en grande partie de l'atteinte

vasculaire sous-jacente. La vitamine K constitue un nutriment d'intérêt pour le système vasculaire et la cognition au cours du vieillissement (10). Des études observationnelles ont montré qu'un statut vitaminique K plus élevé, démontré par une concentration sanguine ou des apports alimentaires de vitamine K élevés, était associé à de meilleures performances au niveau de la cognition globale (11, 12), de la mémoire (13), de la fluence verbale (14), de la vitesse de traitement de l'information (15) et à une prévalence réduite de troubles subjectifs de la mémoire (16). De plus, cette vitamine pourrait contribuer au maintien des fonctions cognitives par son implication dans la santé vasculaire. Il a été démontré qu'un statut nutritionnel plus élevé en vitamine K était associé à une incidence plus faible de MC (17). Des études d'intervention ont montré qu'une supplémentation en vitamine K entraînait une réduction de la calcification vasculaire (18). Sur la base de ses actions bénéfiques au niveau des fonctions cognitives et vasculaires, la vitamine K aurait le potentiel d'atténuer les effets néfastes de la MC sur le cerveau. Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'a encore évalué le rôle protecteur de la vitamine K sur la cognition de patients atteints de MC. L'essentiel de mon projet de maîtrise a donc été de développer et d'implanter une étude pilote d'intervention, le projet NutriCog, examinant l'impact d'un supplément de vitamine K sur les fonctions cognitives et vasculaires d'individus atteints de MC stable. Le deuxième article présenté dans ce mémoire détaille le protocole de l'étude. Les résultats préliminaires qui suivent cet article montrent que l'implantation de l'étude s'est effectuée avec succès, malgré l'impact non négligeable de la pandémie de COVID-19 sur le projet.

Ce mémoire débute par une revue de la littérature sur la vitamine K, particulièrement de ses rôles au niveau de la coagulation sanguine et de la santé cognitive et vasculaire. S'en suivent les deux articles, ainsi que des résultats préliminaires du projet NutriCog. Une discussion est présentée en terminant. En somme, ce mémoire contribue à l'avancement de la recherche dans le domaine de la prévention du déclin cognitif associé aux maladies du cœur.

Chapitre 1 – Revue de la littérature

1. La vitamine K

La vitamine K a initialement été découverte pour son rôle dans la coagulation sanguine en 1929 par le biochimiste danois Henrik Dam (19). Dans le cadre de ses études sur le métabolisme des stérols, il a observé, chez des poussins nourris avec une diète dépourvue de matières grasses, que ces derniers développaient des hémorragies sous-cutanées, intramusculaires et abdominales causées par un temps de coagulation anormalement élevé (20). Les études subséquentes menées au sein de son laboratoire ont montré que cette anomalie s'expliquait par une déficience en un composé liposoluble qu'il a nommé vitamine K en référence à la première lettre du mot « koagulation » en langues scandinaves (21).

1.1. Structure et vitamères

Au début des années 1940, à la suite de plusieurs progrès relatifs au processus d'extraction de la vitamine, le biochimiste Edward Doisy est parvenu à confirmer la structure chimique des deux formes naturelles de la vitamine, soit la vitamine K1 (22) et la vitamine K2 (23).

Aujourd'hui, nous savons que la vitamine K se présente sous forme de différents vitamères ayant tous un noyau 2-méthyl-1,4-naphtoquinone commun, mais qui se distinguent par leur chaîne latérale en position 3 (Figure 1). La vitamine K1 (2-méthyl-3-phytyl-1,4-naphtoquinone), aussi appelée phyloquinone, possède une chaîne phytyle en position 3 formée d'un résidu isoprénique insaturé et de trois résidus isopréniques saturés. La vitamine K2 regroupe la famille des ménaquinones (MK) dont les composés se distinguent par la longueur de leur chaîne latérale, laquelle peut contenir de 4 à 13 résidus isopréniques insaturés. La nomenclature des MK est communément représentée par MK-n où le « n » correspond au nombre de résidus isopréniques composant leur chaîne latérale. L'une des MK, la MK-4, a la particularité de pouvoir être biosynthétisée dans les tissus à partir de la K1 (24). Finalement, la ménadione (K3) est un dérivé synthétique de la vitamine K utilisé en enrichissement dans la nourriture pour les animaux. Sa structure chimique ne contient pas de chaîne latérale isoprénique, lui conférant la structure 2-méthyl-1,4-naphtoquinone (25).

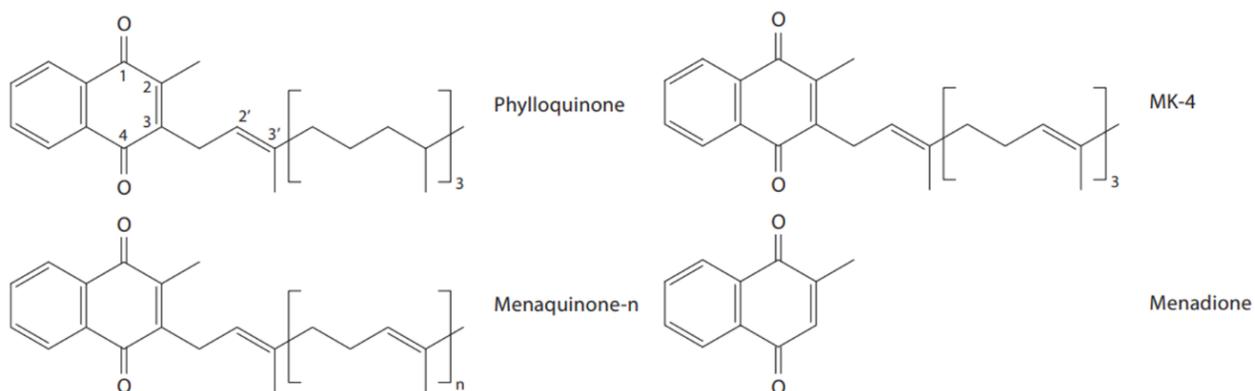


Figure 1. – Structure chimique des vitamines K (tiré de (25))

1.2. Fonction

Ce n'est que plusieurs années après la découverte de la vitamine K par Henrik Dam que les chercheurs ont réussi à comprendre le mécanisme par lequel cette vitamine exerce son rôle physiologique. Il est maintenant connu que la vitamine K agit comme un cofacteur dans la transformation post-traductionnelle des résidus d'acide glutamique (Glu) en acide γ -carboxyglutamique (Gla), un acide aminé présent dans certaines protéines.

1.2.1. Cycle de la vitamine K et réaction de carboxylation

La transformation des résidus Glu en Gla contenus dans les protéines s'effectue grâce à une réaction de carboxylation catalysée par l'enzyme γ -glutamyl carboxylase (GGCX). Cette réaction fait intervenir la forme réduite de la vitamine, l'hydroquinone, et nécessite la présence d'oxygène et de dioxyde de carbone (Figure 2). Le métabolite de la vitamine K résultant de cette réaction se nomme l'époxyde qui est ensuite recyclé sous forme de quinone par l'enzyme vitamine K oxydoréductase (VKOR). On estime qu'environ 70 % de la vitamine K est recyclée grâce à ce mécanisme, et que le reste de la quinone présente dans le corps provient de l'alimentation. Finalement, la quinone est transformée en sa forme active, l'hydroquinone, afin d'accomplir son rôle dans la réaction de carboxylation des protéines. Cette réaction est catalysée par l'enzyme VKOR. L'enzyme vitamine K réductase (VKR), spécifiquement présente dans le foie, peut également transformer la quinone en hydroquinone en présence de forte concentration tissulaire de vitamine K (cf. section 2.1.). Lorsque carboxylées, les protéines, nommées protéines

dépendantes de la vitamine K (VKDP), sont activées et présentent une affinité accrue pour le calcium (26, 27).

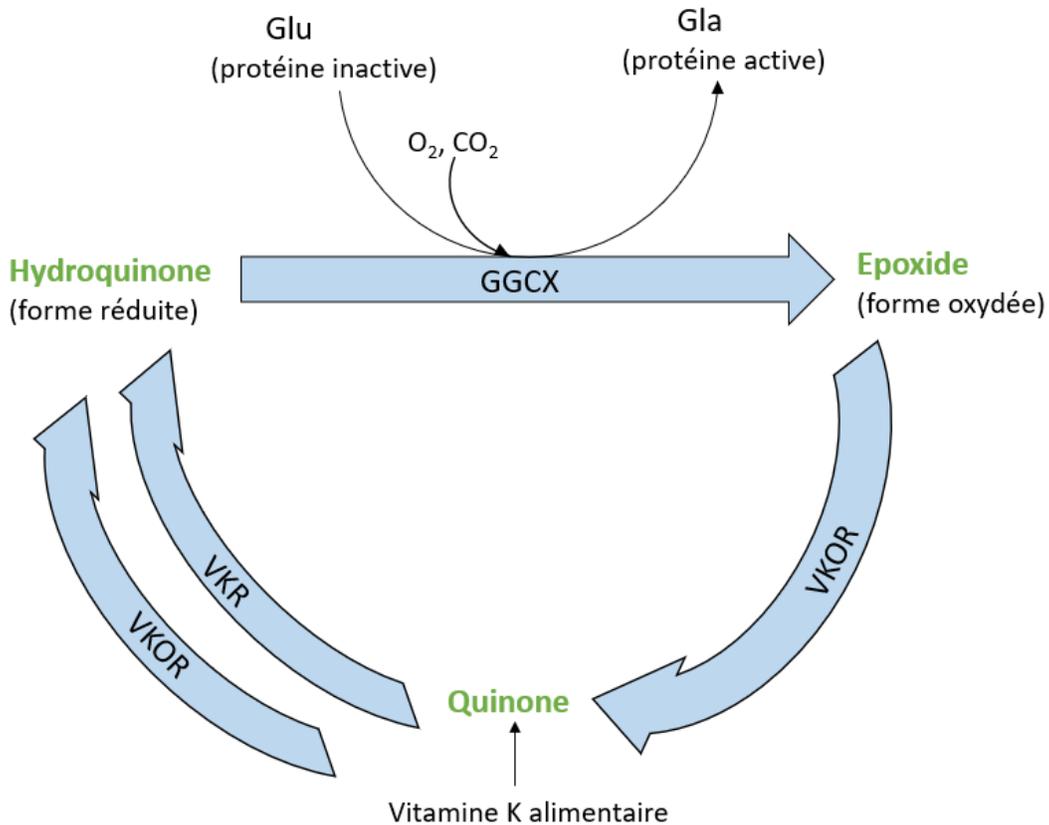


Figure 2. – Cycle de la vitamine K (adapté de (25))

GGCX: γ -glutamyl carboxylase, VKOR: vitamine K oxydoréductase. VKR: vitamine K réductase.

1.2.2. Protéines dépendantes de la vitamine K

La carboxylation des VKDP permet à ces dernières d'accomplir des rôles variés dans l'organisme. Sept d'entre elles sont impliquées dans la coagulation sanguine, soit la prothrombine (le facteur II), le facteur VII, IX et X, qui possèdent des actions procoagulantes, ainsi que les protéines anticoagulantes C, S et Z. Ces protéines contiennent de 10 à 12 résidus Gla. La biosynthèse et l'activation par la vitamine K des facteurs procoagulants s'effectuent dans le foie. Une fois dans le sang, ces protéines participent à la cascade de coagulation, une série de réactions permettant la transformation du fibrinogène en fibrine pour entraîner la formation d'un caillot hémostatique

au site de la lésion. La vitamine K active également les protéines C, S et Z qui effectuent une rétroaction négative sur la cascade de coagulation (28).

Certaines VKDP jouent également un rôle dans la cognition. La protéine *Growth arrest-specific gene 6* (Gas6), découverte en 1993, agit au niveau du cerveau en participant à la signalisation cellulaire, et en assurant la survie et la croissance des cellules (29, 30). La protéine S, grâce à sa fonction anticoagulante, offre une protection au cerveau lors d'évènements ischémiques ou hypoxiques, en plus d'être impliquée dans la signalisation cellulaire tout comme Gas6. La protéine C participe également à la santé cognitive par son activité antithrombotique, mais aussi par ses actions anti-inflammatoire, anti-apoptotique et angiogénique (31). La vitamine K agit également au niveau vasculaire en activant la *Matrix-Gla Protein* (MGP) et la *Gla-Rich Protein* (GRP), deux protéines inhibitrices de la calcification vasculaire. Le rôle de ces protéines est plus amplement détaillé aux sections 4.1.1. et 4.2.1.

Finalement, l'ostéocalcine est une VKDP possédant un rôle important dans le remodelage osseux, mais également au niveau du métabolisme du glucose. Synthétisée dans les ostéoblastes et les odontoblastes, elle contribue principalement à la maturation minérale osseuse. Elle accomplirait aussi une fonction endocrine en favorisant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas et en augmentant la sensibilité des tissus à l'insuline (32). Le Tableau 1 présente les principales VKDP et résume leurs rôles respectifs dans l'organisme.

Protéines dépendantes de la vitamine K	Rôles
Facteur II (prothrombine)	Action procoagulante
Facteur VII	Action procoagulante
Facteur IX	Action procoagulante
Facteur X	Action procoagulante
Protéine C	Action anticoagulante et anti-inflammatoire Action anti-apoptotique et angiogénique
Protéine S	Action anticoagulante et antithrombotique Signalisation cellulaire
Protéine Z	Action anticoagulante
<i>Growth arrest-specific gene 6 (Gas6)</i>	Signalisation, survie et croissance cellulaire
<i>Matrix-Gla Protein (MGP)</i>	Inhibition de la calcification vasculaire
<i>Gla-Rich Protein (GRP)</i>	Inhibition de la calcification vasculaire
Ostéocalcine	Maturation minérale osseuse Action endocrine

Tableau 1. – Protéines dépendantes de la vitamine K et leurs rôles respectifs

1.3. Métabolisme

À la suite de la découverte du rôle essentiel de la vitamine K dans l'organisme, l'avancement de la recherche sur son métabolisme a permis d'établir les bases des recommandations nutritionnelles relatives à ce micronutriment. En effet, une meilleure connaissance de son absorption, sa biodisponibilité, son stockage et son excrétion a donné lieu à la mise à jour des recommandations nutritionnelles liées à la vitamine K en 2001 (33). Ces recommandations, qui sont celles utilisées aujourd'hui, sont détaillées à la section 1.4.

1.3.1. Absorption et transport

En tant que vitamine liposoluble, la vitamine K suit le même processus d'absorption que les autres vitamines hydrophobes. Son absorption nécessite la présence de suc pancréatique et de sels biliaires afin d'être incorporée aux micelles dans la lumière intestinale. L'absorption de la

vitamine K dans les entérocytes s'effectue grâce à des transporteurs protéiques au niveau du jéjunum et de l'iléon. Spécifiquement, trois transporteurs protéiques connus pour permettre l'absorption intestinale de cholestérol alimentaire et de vitamine E ont récemment été identifiés comme transporteurs de la K1. Il s'agit du *Scavenger receptor class B type 1*, du *Cluster of differentiation 36* ainsi que du *Niemann-pick C1-like 1* (34). À l'intérieur des entérocytes, la vitamine K est incorporée aux chylomicrons, lesquels quittent ensuite l'intestin grêle pour aller rejoindre la circulation lymphatique (35).

Les chylomicrons de la lymphe atteignent la circulation sanguine au niveau de la veine sous-clavière. Dans le sang, sous l'action de la lipoprotéine lipase, ils perdent leurs triglycérides et deviennent des résidus de chylomicrons. Les résidus de chylomicrons qui arrivent au foie sont alors captés par les récepteurs des lipoprotéines grâce à l'apolipoprotéine E (ApoE) à la surface des hépatocytes et entrent dans le foie par endocytose. La dégradation des résidus de chylomicrons dans les hépatocytes libère la vitamine K dans le foie. À cette étape, la vitamine K peut soit être stockée dans le foie, excrétée dans la bile ou incorporée aux lipoprotéines de très faible densité (VLDL) pour retourner dans la circulation sanguine vers les tissus cibles. La vitamine K n'a pas de transporteur spécifique dans le sang, elle est incorporée aux lipoprotéines de plus ou moins faible densité. C'est pourquoi le statut vitaminique K corrèle fortement avec le statut en lipoprotéines, particulièrement les lipoprotéines riches en triglycérides (36).

1.3.2. Biodisponibilité

La biodisponibilité de la vitamine K varie selon sa forme et la présence d'autres nutriments. Gijssbers *et al.* se sont intéressés à l'absorption de la K1 suivant l'ingestion de 1 mg de K1 sous forme d'un supplément solubilisé, d'épinards frais et d'épinards frais avec du beurre, les légumes verts étant une excellente source alimentaire de ce nutriment (cf. section 1.4.1.). Lorsque testée chez des adultes en santé, la K1 intégrée à un supplément s'est avérée la forme la mieux absorbée avec un taux d'absorption de 80 %. La concentration sérique moyenne de K1 sur 24 heures était environ sept fois plus faible lorsqu'ingérée sous forme d'épinards avec du beurre, et 24 fois plus faible lorsqu'ingérée uniquement sous forme d'épinards (37).

Garber *et al.* ont également étudié la biodisponibilité de la vitamine K dans une étude où les concentrations sériques de K1 suivant l'ingestion d'un comprimé de 500 µg de K1 ou de la même teneur provenant d'épinards frais, ont été comparées. Leurs résultats concordent avec ceux de Gijssbers *et al.*, où l'absorption de K1 provenant des épinards était six fois plus faible que celle observée avec le supplément. Dans cette étude, les concentrations sériques de K1 suivant l'ingestion de 150 g de brocoli cru et cuit ont également été comparées, mais aucune différence significative n'a été observée (38).

Ces deux études montrent que la K1 sous forme de supplément s'absorbe mieux que la forme alimentaire, que la présence de matières grasses améliore l'absorption de la forme alimentaire de la vitamine, et que la biodisponibilité de la K1 n'est pas influencée par la cuisson des aliments.

1.3.3. Stockage et distribution

Le foie constitue le principal organe de stockage de la vitamine K. Toutefois, la K1 représente qu'une faible proportion de la vitamine entreposée dans le foie, contribuant à environ 10 % de la vitamine K totale. L'essentiel de la vitamine K hépatique est stocké sous forme de MK à longues chaînes i.e., MK-7 à MK-13 (39).

Précisons que la vitamine K se trouve également, quoiqu'en quantité plus faible, dans la majorité des tissus extrahépatiques. Thijssen *et al.* ont analysé le contenu en vitamine K de tissus humains post-mortem. La K1 a été trouvée dans le cœur et le pancréas en quantité comparable à celle du foie, et en plus faible concentration dans le cerveau, le rein et le poumon. La MK-4 est un vitamère présent dans la plupart des tissus humains, et en concentration surpassant celle de la K1, dans le cerveau et le rein (40). Les résultats récents de Tanprasertsuk *et al.* ont confirmé ce qui avait précédemment été publié par Thijssen *et al.*, où la MK-4 a été mesurée dans le cerveau en concentration supérieure à la K1 dans une cohorte de centenaires (14). L'os est également un site renfermant de la vitamine K, où la K1 est présente en plus forte concentration comparativement aux MK (41). En résumé, la vitamine K possède un site de stockage principal i.e., le foie, et sa distribution dans les tissus extrahépatiques résulte d'une accumulation tissu-spécifique selon les différents vitamères.

1.3.4. Élimination

L'élimination de la vitamine K suit le même processus qu'elle soit sous forme de K1 ou de MK. Son catabolisme s'effectue en clivant la chaîne latérale isoprénique, formant deux composés d'acide carboxylique. Ces deux métabolites sont ensuite conjugués à l'acide glucuronique et excrétés en majorité (40 à 50 %) dans les selles par la bile et en minorité (20 %) dans l'urine (35, 42).

1.4. Considérations nutritionnelles

Bien que la vitamine K soit recyclée par l'organisme, le corps humain nécessite une source exogène de ce nutriment pour fonctionner adéquatement. L'alimentation constitue la voie de choix par laquelle le corps puise la vitamine K.

1.4.1. Sources

La vitamine K se retrouve dans certains groupes précis d'aliments. La K1, synthétisée dans les plantes, se trouve en plus forte concentration dans les légumes verts feuillus, tels que la bette à carde, le chou frisé et les épinards, dont la teneur en K1 varie de 480 à 830 µg par 100 g. Elle se trouve aussi dans certaines huiles végétales, l'huile de soya en étant la source la plus riche (180 µg/100 g), suivie de l'huile de canola (70 µg/100 g) et de l'huile d'olive (60 µg/100 g) (43).

La K1 a la particularité d'être sensible à la lumière. En effet, une étude réalisée en 1992 a comparé les teneurs en K1 de l'huile de canola et de carthame avant et après une exposition de 22 jours à la lumière du soleil. Au terme de la période d'exposition, le contenu en K1 de l'huile de canola et de carthame avait diminué de 96 et de 100 %, respectivement. L'influence du type de contenant dans lequel était entreposée l'huile de canola sur la stabilité de la vitamine lorsqu'exposée à la lumière du soleil a également été vérifiée. Après 36 heures d'exposition, une diminution de 44 % du contenu en vitamine K a été constatée lorsque l'huile était entreposée dans un contenant de verre transparent alors qu'aucune déperdition (moins de 1 %) n'a été observée lorsque l'huile était conservée dans un contenant de verre ambré. Dans cette même étude, l'effet de la chaleur sur la teneur en K1 de sept huiles végétales a été étudié. Après avoir été chauffées à 185-190°C pendant 40 minutes, une diminution moyenne de 11 % du contenu en K1 des huiles a été observée (44). En résumé, la K1 se dégrade de façon importante lorsqu'exposée à la lumière.

Toutefois, un entreposage dans un contenant ambré prévient cette dégradation en bloquant les rayons lumineux. De plus, la chaleur affecte de façon minimale le contenu en K1 des huiles.

Contrairement à la K1, les MK sont synthétisées par certaines bactéries, c'est pourquoi elles se retrouvent principalement dans les aliments fermentés. Le fromage et le natto, un produit de soya fermenté couramment consommé au Japon, font partie des sources les plus riches (45). Le foie de porc et de bœuf sont également des sources concentrées de MK, car rappelons que le foie est le principal site de stockage de la vitamine, la majorité de la vitamine étant entreposée sous forme de MK (cf. section 1.3.3.).

Certaines bactéries du microbiote intestinal humain possèdent la capacité de synthétiser des MK, particulièrement des MK à très longues chaînes. La contribution de cette production endogène au statut vitaminique K demeure toutefois imprécise. De petites quantités de MK sont présentes dans l'iléon, cependant la majorité se trouve dans le côlon où la présence de sels biliaires est très faible, ce qui ne favorise pas leur absorption. De plus, la plupart des MK synthétisées par le microbiote restent liées aux membranes des bactéries, ce qui les rend indisponibles pour l'absorption (45). Ces éléments montrent que la production endogène de MK ne semble pas contribuer de façon importante au statut vitaminique K.

1.4.2. Besoins

Compte tenu de la boucle de recyclage de la vitamine K, les besoins alimentaires de ce nutriment sont relativement peu élevés, et les carences demeurent rares chez l'adulte, étant plutôt associées à des problèmes de malabsorption des graisses et à des maladies hépatiques (46). Toutefois, les carences en vitamine K ne sont pas dépourvues de conséquences puisqu'elles peuvent mener à un temps de coagulation anormalement long, et dans les cas les plus sévères, à des hémorragies.

Les recommandations relatives aux apports de référence de vitamine K utilisées aujourd'hui au Canada et aux États-Unis remontent à 2001 (33). Un apport suffisant (AS) a été fixé pour la vitamine K puisque les données scientifiques disponibles étaient insuffisantes pour fixer un besoin moyen estimatif (BME) permettant de fixer un apport nutritionnel recommandé (ANR). L'apport suffisant représente l'apport quotidien moyen recommandé basé sur une approximation des

apports en ce nutriment chez des populations en bonne santé ayant un statut nutritionnel adéquat (47). Le Tableau 2 présente les AS pour la vitamine K selon les différents groupes d'âge, et de sexe. Précisons que ces recommandations nutritionnelles réfèrent uniquement à la K1. En effet, les données actuelles concernant les sources, les apports, le métabolisme et les fonctions des MK sont insuffisantes et ne permettent pas de fixer un AS (48).

Catégories d'âge	Femmes	Hommes
0 - 6 mois		2,0
7 - 12 mois		2,5
1 - 3 ans		30
4 - 8 ans		55
9 - 13 ans		60
14 - 18 ans		75
≥ 19 ans	90	120
Grossesse et lactation ≤ 18 ans	75	
Grossesse et lactation 18 - 50 ans	90	

Tableau 2. – Apports suffisants de vitamine K ($\mu\text{g}/\text{jour}$) selon les différents groupes d'âge et de sexe (33)

Aucun apport maximum tolérable (AMT) n'est associé à la vitamine K puisqu'aucun effet indésirable lié à la consommation de K1 et de MK alimentaires ou sous forme de suppléments n'a été rapporté, même lorsqu'ingérées en grande quantité (33).

1.4.3. Apports usuels populationnels

L'analyse de la teneur en vitamine K des aliments a permis d'estimer les apports alimentaires de ce nutriment dans diverses populations. La K1 représente la principale source de vitamine K, contribuant à 90 % des apports dans les pays occidentaux, les 10 % restant provenant des MK (49). Les apports quotidiens moyens provenant de l'alimentation et des suppléments dans la population américaine selon le *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) de 2015-2018 ont été estimés à $\approx 130 \mu\text{g}$ pour les hommes et les femmes (50). Ces données montrent que, de manière générale, les hommes satisfont leurs besoins et les femmes ont des apports supérieurs à l'AS pour leur sexe.

Parmi les sources alimentaires de vitamine K, les légumes verts sont les principaux contributeurs aux apports de K1 dans les pays d'Amérique du Nord (51) et d'Europe (52-55). Selon un rapport basé sur l'enquête NHANES de 2011-2012, les légumes étaient les principaux contributeurs de la consommation quotidienne de vitamine K, représentant de 36 à 60 % de l'apport total de K1. Les légumes vert foncé et les laitues étaient, quant à eux, les deux principaux contributeurs de l'apport en K1 provenant des légumes. Les plats mixtes, tels les hamburgers, les pizzas et les sandwiches, constituaient la deuxième source d'apport de vitamine K après les légumes. Leur contribution représentait entre 16 et 28 % de l'apport total de K1 en raison de l'ajout d'huiles riches en vitamine K dans leur préparation. Dans cette enquête, les graisses et les huiles constituaient la troisième catégorie d'aliments contribuant le plus à l'apport de vitamine K, avec 6 à 8 % de l'apport total de K1 (51).

1.4.4. Suppléments de vitamine K

Bien que les apports de vitamine K proviennent habituellement des aliments, des suppléments de vitamine K sont aussi disponibles sur le marché. En effet, en 2005, Santé Canada a autorisé la vente libre de suppléments oraux de vitamine K comme produit de santé naturel à condition que la dose journalière ne dépasse pas 120 µg (56). Toutefois, les produits de santé naturels ne sont pas soumis aux mêmes normes de contrôle et de surveillance que les médicaments, ce qui soulève des préoccupations quant à leur qualité.

Une étude publiée en 2013 a comparé l'exactitude de la teneur et l'uniformité entre les comprimés de quatre marques de suppléments uniques de vitamine K (K1, MK-7 et MK-4) vendus sur le marché canadien. Des quatre suppléments à l'étude, une seule compagnie proposait des comprimés dont la dose était exacte et uniforme. La teneur en K1 des comprimés d'une entreprise était environ 30 % plus faible que ce qu'elle prétendait, tandis que le contenu en MK-7 des comprimés d'une autre compagnie était en moyenne quatre fois supérieur à la dose inscrite sur l'étiquette. Enfin, la teneur en MK-4 des comprimés d'une autre entreprise variait de 50 à 370 % de la dose affichée (57). Cette étude a mis en évidence les lacunes dans le contrôle de qualité des suppléments de vitamine K en vente libre au Canada, particulièrement en regard de l'exactitude et de la variabilité des teneurs en vitamine K des comprimés d'un même contenant.

La K1 est également disponible au Canada comme médicament d'ordonnance depuis 1989, sous la forme d'une émulsion liquide stérile utilisée en injections intramusculaire, sous-cutanée ou intraveineuse (58). Chez l'adulte, elle est le plus souvent utilisée comme antidote à un surdosage d'anticoagulant i.e., warfarine, et/ou pour corriger une carence en vitamine K secondaire à un syndrome de malabsorption.

1.4.5. Mesure du statut vitaminique K

La mesure du statut vitaminique K peut s'effectuer par diverses méthodes, notamment par la mesure du temps de coagulation i.e., temps de prothrombine ou temps de céphaline activée. Le temps de prothrombine, exprimée par l'*International Normalized Ratio* (INR), représente le rapport entre les temps de prothrombine d'un patient et celui d'un échantillon contrôle (59). Cette mesure, bien qu'elle soit l'une des plus utilisées en clinique, est malheureusement très peu sensible au statut vitaminique K.

La mesure de la K1 sérique ou plasmatique est rarement dosée en clinique car c'est une méthode plus dispendieuse. Toutefois, cette mesure a l'avantage de refléter les apports alimentaires récents de ce nutriment, une réduction de la consommation de vitamine K entraînant une diminution des concentrations sanguines de K1 en quelques jours (60). Des apports de vitamine K correspondant aux AS sont généralement associés à des taux circulants de l'ordre de 1 nmol/L de K1 chez l'adulte en santé (25). La mesure des vitamères K circulants s'effectue par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) avec détection par fluorescence (61, 62). Tel que mentionné à la section 1.3.1., la K1 sanguine est principalement transportée par les lipoprotéines riches en triglycérides et, dans une moindre mesure, par les fractions de lipoprotéines de faible et de haute densité. Il importe donc de prélever le sang à jeun et d'ajuster les valeurs de K1 en fonction des triglycérides et du cholestérol circulants pour une meilleure interprétation des données (63).

Finalement, le pourcentage de sous-carboxylation des VKDP, notamment de la MGP et de l'ostéocalcine, sont également des indicateurs du statut vitaminique K puisqu'une carence en vitamine K diminue la carboxylation de ces protéines (64).

2. Vitamine K et coagulation sanguine

Le rôle le plus connu de la vitamine K est certainement celui associé à la coagulation sanguine. Tel qu'observé par Dam en 1929, une carence en vitamine K mène à une coagulation altérée démontrée par des saignements excessifs. Moins de 10 ans après sa découverte, la vitamine K a progressivement été utilisée en clinique pour traiter les désordres de la coagulation des patients souffrant de jaunisse et d'insuffisance biliaire (65).

2.1. Anticoagulothérapie à la warfarine

La période caractérisant le début de l'utilisation de la vitamine K en médecine a aussi été marquée par la découverte de la première molécule antagoniste de la vitamine K, nommée dicoumarol (66). C'est à partir de cette substance qu'ont été synthétisés les premiers anticoagulants, dont la warfarine sodique (Coumadin), qui a largement été utilisée en clinique au cours des 70 dernières années, et qui demeure aujourd'hui un anticoagulant couramment prescrit à travers le monde. En effet, malgré l'arrivée des nouveaux anticoagulants directs, la warfarine reste indiquée pour prévenir les complications thromboemboliques de certaines MCV, notamment les indications cliniques de prothèse mécanique de valve cardiaque et de sténose mitrale modérée à sévère (67, 68).

Le mécanisme d'action de la warfarine est étroitement lié au métabolisme de la vitamine K. Spécifiquement, la warfarine bloque le cycle d'oxydoréduction de la vitamine K en inhibant l'activité de l'enzyme VKOR qui permet normalement le recyclage de cette vitamine (Figure 3) (25). Par conséquent, la forme active de la vitamine K, l'hydroquinone, n'est pas produite en quantité suffisante pour accomplir son rôle dans la γ -carboxylation des protéines requises dans la cascade de la coagulation, ce qui entraîne un délai de la coagulation sanguine. L'enzyme VKR, présente dans le foie, n'est pas sensible à l'action de la warfarine. C'est pourquoi en cas de surdosage de warfarine, l'administration de large dose de vitamine K permet de renverser l'effet du médicament et de rétablir la coagulation (69).

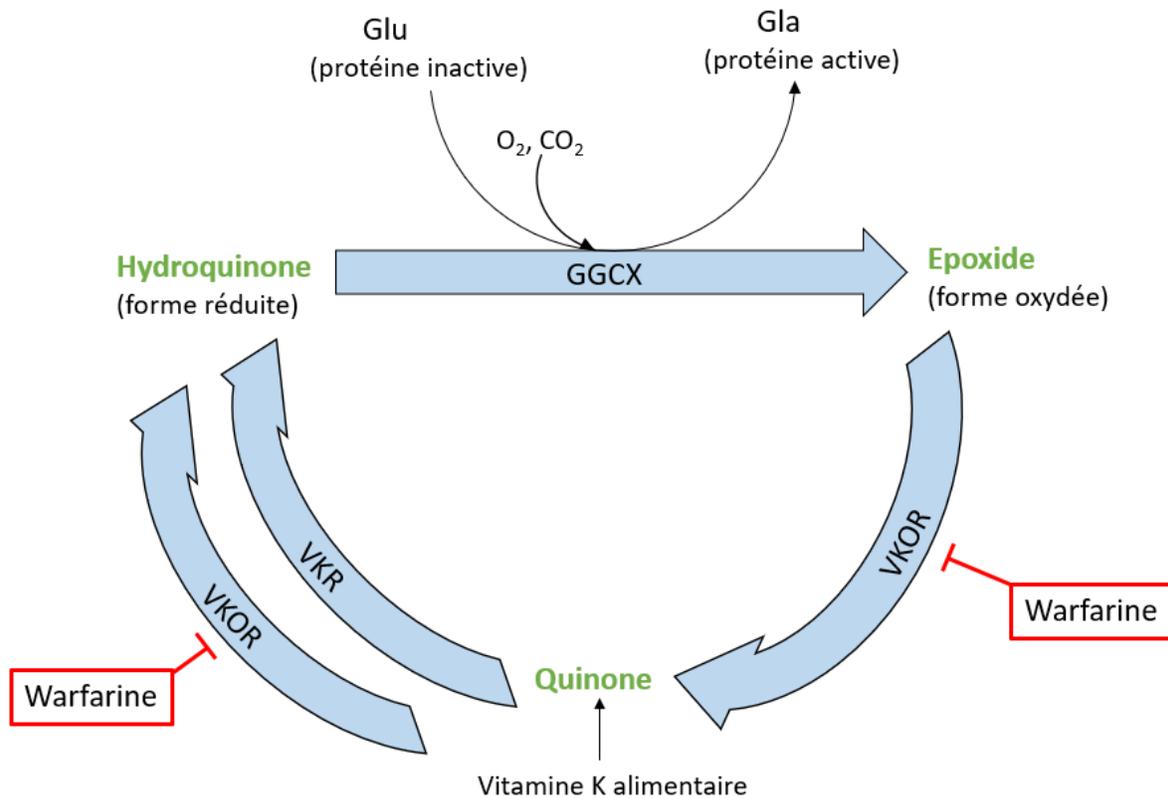


Figure 3. – Action de la warfarine sur le cycle de la vitamine K (adapté de (25))

GGCX: γ -glutamyl carboxylase, VKOR: vitamine K oxydoréductase. VKR: vitamine K réductase.

L'effet anticoagulant de la warfarine est déterminé par la mesure de l'INR. Toutefois, en raison de sa fenêtre thérapeutique étroite, la stabilité du traitement à la warfarine demeure un défi clinique, une anticoagulation excessive ou insuffisante étant associée, respectivement, à la formation de thrombus ou à la présence d'hémorragie (1).

2.2. Rôle de la vitamine K dans l'anticoagulothérapie à la warfarine

Ces dernières années, la vitamine K a été reconnue comme un modulateur important de la stabilité de l'anticoagulothérapie à la warfarine sodique. Dans un certain nombre d'études d'observation, les apports alimentaires de vitamine K de patients dont le contrôle de la coagulation était instable se sont avérés inférieurs à ceux de patients anticoagulés stables (70). De plus, des apports plus élevés de vitamine K ont été associés à un meilleur contrôle de l'INR (2, 3).

Certaines études ont également évalué l'effet d'un supplément de vitamine K sur la stabilité de l'anticoagulothérapie à la warfarine. Dans une étude rétrospective portant sur des participants traités à la warfarine et présentant des INR variables, la consommation quotidienne d'un supplément de K1 (100 µg/jour) a entraîné une augmentation des INR dans l'intervalle thérapeutique (71). Dans un essai randomisé contrôlé d'une durée de six mois, une supplémentation quotidienne de 150 µg de K1 a été associée à une diminution significativement plus importante de la variabilité des INR par rapport au groupe placebo. De plus, la supplémentation a entraîné une augmentation significative du pourcentage de temps passé dans l'intervalle cible de l'INR (72). En 2016, un essai multicentrique randomisé contrôlé a comparé le temps passé dans la fenêtre thérapeutique de l'INR et le nombre de variations extrêmes de l'INR dans un groupe de participants supplémentés à la K1 (150 µg/jour) et un groupe recevant un placebo. Bien qu'aucune différence significative n'ait été observée entre les deux groupes en regard du temps passé dans la fenêtre thérapeutique, le nombre de variations extrêmes de l'INR était significativement inférieur dans le groupe supplémenté comparativement au groupe placebo (73). En résumé, les études d'intervention ayant utilisé de faibles doses de supplément de K1 se sont avérées bénéfiques pour la stabilité de l'anticoagulothérapie.

L'essai randomisé contrôlé mené par De Assis *et al.* a comparé l'impact d'une stratégie alimentaire ciblant la vitamine K à une approche conventionnelle (ajustements standard des anticoagulants) sur le contrôle de l'anticoagulothérapie chez 132 participants présentant un traitement anticoagulant instable. La stratégie alimentaire consistait en deux instructions basées sur l'INR des participants. Plus précisément, les participants sous-anticoagulés étaient invités à réduire de moitié leur consommation de 16 aliments riches en K1, tandis que les participants suranticoagulés étaient invités à doubler leur consommation de ces aliments. Les instructions alimentaires étaient uniquement basées sur la fréquence hebdomadaire de consommation de ces aliments, et aucune instruction n'était donnée concernant les portions d'aliments. Après un suivi de 90 jours, les participants ayant suivi la stratégie alimentaire ciblant la K1 ont passé significativement plus de temps dans la fenêtre thérapeutique de l'INR comparativement aux participants assignés à la stratégie conventionnelle (74). Bien qu'elle ait été associée à des effets bénéfiques sur la stabilité de l'anticoagulothérapie, la stratégie alimentaire de De Assis *et al.* ne visait pas une augmentation

systématique des apports alimentaires à un niveau similaire à celui observé dans les études de supplémentation.

Entre 2014 et 2018, l'équipe de Guylaine Ferland a mené un essai clinique randomisé contrôlé i.e., le projet WIN (Intervention nutritionnelle visant à stabiliser l'anticoagulothérapie à la warfarine sodique), visant à tester l'effet d'apports élevés de K1 sur la stabilité de l'anticoagulothérapie chez des participants présentant un historique d'anticoagulothérapie instable. Plus spécifiquement, les participants du groupe expérimental devaient augmenter leurs apports quotidiens de K1 de $\approx 150 \mu\text{g}$, alors que les participants du groupe témoin recevaient des informations générales sur la nutrition. Des données préliminaires ont montré qu'au terme des 24 semaines d'intervention, les participants ayant suivi la stratégie alimentaire portant sur la vitamine K présentaient des INR se situant davantage dans l'intervalle thérapeutique, comparativement aux participants du groupe témoin (5).

3. Maladies cardiovasculaires et santé cognitive

Depuis les premiers essais cliniques ayant comparé l'aspirine à un placebo chez des patients ayant subi un infarctus du myocarde, les anticoagulants demeurent des piliers dans la prévention des événements thrombotiques notamment chez certaines personnes atteintes de MCV. En effet, les anticoagulants sont utilisés avec succès pour traiter et prévenir la thrombose, la première cause de morbidité et de mortalité liée aux MCV (75).

3.1. Les maladies cardiovasculaires

Les MCV englobent plusieurs maladies du système circulatoire et sont habituellement regroupées en six types, soit la cardiopathie ischémique [i.e., maladie coronarienne (MC)], la maladie cérébrovasculaire, la maladie vasculaire périphérique, l'insuffisance cardiaque, le rhumatisme cardiaque et la cardiopathie congénitale (76). Selon l'Organisation mondiale de la Santé, en 2017, les MCV représentaient la première cause de décès dans le monde, étant responsables de plus de 30 % des décès totaux. La MC et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) constituaient les deux principales causes de mortalité parmi les décès attribués aux MCV (77). Au Canada, les maladies

du cœur représentent la deuxième cause de mortalité, touchant près d'un Canadien sur 12 en 2018 (78).

3.2. Déclin cognitif lié aux maladies cardiovasculaires

Le déclin des fonctions cognitives est un processus physiologique normal associé au vieillissement. Toutefois, certaines maladies, telles que les MCV, peuvent accélérer le développement de troubles cognitifs avec l'âge. Les MCV, comme la fibrillation auriculaire, la MC et l'insuffisance cardiaque, ont spécifiquement été associées à un risque plus élevé de déclin cognitif et de démence (79, 80). Les facteurs de risque cardiovasculaire, tels que l'hypertension, l'hypercholestérolémie et l'obésité, peuvent également influencer le déclin cognitif. En effet, la présence de ces facteurs augmente le risque de démence (81), alors qu'une bonne gestion de ceux-ci entre 45 et 64 ans est associée à de meilleures performances cognitives et à un déclin cognitif réduit 20 ans plus tard (82).

3.2.1. Physiopathologie

Il est maintenant connu que le déclin cognitif associé aux MCV résulte d'un continuum de conditions qui évolue au cours du vieillissement et qui s'explique par plusieurs facteurs. Le cerveau est l'un des organes les plus sensibles aux variations d'apport sanguin puisqu'il a d'importants besoins énergétiques et ne dispose pas de réserve d'énergie. Par conséquent, il repose sur un apport constant de nutriments et d'oxygène acheminés par le sang pour fonctionner de manière optimale.

L'athérosclérose, un phénomène au cœur des MCV, est caractérisée par l'accumulation de dépôts lipidiques dans la paroi des artères, entraînant une réduction du diamètre de la lumière des vaisseaux. En raison de leur petite taille, les microvaisseaux du cerveau sont particulièrement sensibles à cette réduction du diamètre vasculaire. En effet, l'athérosclérose a un effet délétère sur la circulation microvasculaire et représente un facteur de risque important d'hypoperfusion cérébrale chronique (83). Toute réduction de la perfusion cérébrale causée, soit par l'athérosclérose, un infarctus du myocarde, de l'arythmie, de l'insuffisance cardiaque ou plus sévèrement un AVC, peut mener à l'hypoxie des cellules cérébrales et altérer la cognition à plus ou moins long terme (84).

Finalement, la rigidité artérielle est un phénomène observé avec l'âge, mais qui est accentué en présence de MCV. Elle est caractérisée par une diminution de l'élasticité des fibres d'élastine et par l'accumulation graduelle de fibres de collagène rigide dans les artères. La rigidité artérielle constitue un facteur pouvant contribuer au déclin cognitif puisqu'elle est associée à une augmentation de la pression artérielle (85). Une hausse de la pression est néfaste pour le système vasculaire et peut entraîner des dommages au niveau cérébral, tels que des changements structuraux (86). Ce remodelage vasculaire, qui sert initialement à protéger le cerveau de l'augmentation de la pression, devient délétère à long terme puisqu'il mène à une perte de la réactivité des vaisseaux et à une ischémie microvasculaire. Dans une méta-analyse récente de 38 études, la rigidité artérielle a été identifiée comme un facteur prédictif indépendant de faibles performances cognitives (87).

3.2.2. Caractéristiques cliniques et prévalence

Les fonctions cognitives permettent au cerveau d'accomplir différentes tâches et de fonctionner de manière optimale au quotidien. Ces fonctions regroupent l'attention, les fonctions exécutives, les fonctions intellectuelles, les fonctions visuospatiales, les gnosies, le langage, la mémoire, les praxies et la vitesse de traitement de l'information (88). Le Tableau 3 présente ces fonctions cognitives et résume leurs principales caractéristiques.

Fonctions cognitives	Caractéristiques
Attention	<ul style="list-style-type: none"> • Attention soutenue: focaliser son attention sur une tâche pour une durée déterminée • Attention divisée: partager son attention sur plusieurs tâches en même temps • Attention sélective: focaliser son attention sur une tâche malgré les distractions
Fonctions exécutives	<ul style="list-style-type: none"> • Capacité d'organisation et de planification • Jugement et prise de décision • Inhibition et flexibilité mentale
Fonctions intellectuelles	<ul style="list-style-type: none"> • Ensemble d'habiletés verbales, visuelles, de raisonnement, de mémoire et de vitesse de traitement de l'information
Fonctions visuospatiales	<ul style="list-style-type: none"> • Perception des objets dans l'espace
Gnosies	<ul style="list-style-type: none"> • Reconnaissance d'objets grâce aux sens
Langage	<ul style="list-style-type: none"> • Langage oral: compréhension des mots et des phrases, fluence verbale • Langage écrit: lecture, écriture
Mémoire	<ul style="list-style-type: none"> • Mémoire épisodique: connaissances mémorisées avec leur contexte spatial et temporel • Mémoire sémantique: connaissances acquises sans référence à un contexte précis • Mémoire procédurale: savoir-faire acquis par la pratique
Praxies	<ul style="list-style-type: none"> • Exécution de mouvements volontaires
Vitesse de traitement de l'information	<ul style="list-style-type: none"> • Rythme de perception et d'exécution de tâches mentales

Tableau 3. – Fonctions cognitives et leurs principales caractéristiques (adapté de (88))

Toutefois, ces fonctions cognitives ne se déclinent pas toutes au même rythme au cours du vieillissement (89). En effet, la vitesse de traitement de l'information, l'attention,

particulièrement les tâches complexes nécessitant une attention sélective ou divisée, la mémoire épisodique et les fonctions exécutives sont affectées négativement par l'âge. À l'inverse, la mémoire sémantique ne décline que très tard au cours du vieillissement, et la mémoire procédurale est peu touchée par l'âge. Les fonctions visuospatiales ainsi que le langage restent stables de façon générale, excepté la fluence verbale qui décline avec le temps (90). Les MCV sont associées à un vieillissement accéléré des fonctions cognitives. En effet, les personnes atteintes de MCV présentent de moins bonnes performances au niveau de la cognition globale, mais également plus spécifiquement au niveau de la vitesse de traitement de l'information, des fonctions exécutives, de l'attention et de la mémoire, comparativement à leurs homologues en santé (80).

Ces récentes années, la prévalence de troubles cognitifs chez des patients atteints de MCV a été étudiée dans différents contextes et s'est avérée importante. En effet, dans une méta-analyse rassemblant des études s'intéressant au déclin cognitif chez 4176 patients insuffisants cardiaques, la prévalence de troubles cognitifs était de 43 % (91). Dans la *Cardiovascular Health Study* portant sur plus de 1100 participants de 65 ans et plus atteints de MC, la prévalence du dysfonctionnement cognitif était de 62 %, allant d'une déficience cognitive légère (24 %) à modérée (22 %) et grave (16 %) (92).

En conclusion, les MCV, un groupe de maladies très répandues à travers le monde, ont un impact non négligeable sur la santé cognitive au cours du vieillissement par le biais de différents mécanismes physiopathologiques qui relèvent en grande partie de la santé vasculaire.

4. Rôle de la vitamine K dans la cognition et la santé vasculaire

La nutrition est un levier important parmi les saines habitudes de vie pouvant contribuer à maintenir et à rétablir la santé, notamment la santé vasculaire et cognitive. Les nutriments et l'alimentation peuvent aussi prévenir l'apparition de maladies, telles que les MCV (93). Les vitamines sont des substances organiques indispensables à l'organisme qui régulent de nombreux processus physiologiques. Parmi celles-ci, la vitamine K constitue un nutriment d'intérêt pour le système vasculaire et la cognition au cours du vieillissement (10).

4.1. Rôle de la vitamine K dans la cognition

L'intérêt du rôle de la vitamine K au niveau du cerveau humain a débuté dans les années 60, alors que les nouveau-nés exposés *in utero* à des médicaments antagonistes de la vitamine K (i.e., warfarine) démontraient des anomalies du système nerveux central, telles qu'un retard de développement et des malformations du cerveau (94). Il est maintenant connu qu'une telle déplétion en vitamine K est délétère pour le cerveau compte tenu du rôle que joue cette vitamine dans la structure et le fonctionnement de cet organe.

4.1.1. VKDP impliquées dans la cognition

La vitamine K contribue à l'activation de VKDP ayant des actions spécifiques dans le cerveau, notamment les protéines Gas6, S et C. Cette vitamine est également impliquée dans la synthèse des sphingolipides, un groupe de lipides très présents dans les membranes cellulaires du cerveau (30).

La protéine Gas6, une protéine fortement exprimée dans le système nerveux central chez le rat (95), est impliquée dans diverses fonctions telles que la survie cellulaire, le chimiotaxisme, la mitogénèse, la croissance cellulaire et la myélinisation. Elle exerce également des effets anti-inflammatoires et protège les cellules neuronales et gliales de l'apoptose (96).

La protéine S, une autre VKDP présente dans le cerveau bien que dans une moindre mesure que Gas6, est impliquée dans la signalisation cellulaire et offre une protection neuronale lors de lésions ischémiques et hypoxiques par son action anticoagulante. Dans un modèle de souris, l'injection de protéine S à la suite de l'induction d'un AVC a protégé le cerveau de troubles neurologiques moteurs et a amélioré le flux sanguin cérébral, en plus de diminuer l'œdème, le dépôt de fibrine ainsi que l'infiltration de neutrophiles dans le cerveau (97). Tout comme la protéine S, la protéine C contribue à la santé cérébrovasculaire par son activité antithrombotique, mais aussi par ses actions anti-inflammatoire, anti-apoptotique et angiogénique (31).

Au cerveau, la vitamine K participe aussi à la synthèse des sphingolipides qui remplissent d'importantes fonctions structurales, notamment au niveau de la formation de la gaine de myéline, et qui possèdent également des actions de signalisation cellulaire (98). Une altération

du métabolisme des sphingolipides a été observée en présence de maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer (99).

Plus récemment, des études ont mis en lumière le rôle protecteur de la vitamine K contre l'inflammation (100), un phénomène inhérent à plusieurs conditions de santé, dont les MCV et le déclin cognitif. En effet, plusieurs études observationnelles de grande envergure ont montré une association inverse entre le statut vitaminique K, mesuré par les concentrations sanguines ou les apports alimentaires de K1, et le niveau de marqueurs inflammatoires circulants (101-103). Le rôle de la vitamine K dans l'inflammation demeure toutefois encore émergent, et des études d'intervention doivent être menées avant de pouvoir établir un lien de causalité.

4.1.2. Impact de la vitamine K sur la cognition

Au cours des dernières années, de nombreuses études ont montré une relation entre la vitamine K et la cognition chez les rongeurs et l'humain. Chez l'animal, une altération du profil des sphingolipides dans certaines régions du cerveau, telles que l'hippocampe, a été observée chez des rats âgés ayant reçu une alimentation faible en K1 tout au long de leur vie. Cette altération a été associée à de moins bonnes capacités d'apprentissage comparativement aux rats ayant reçu une diète adéquate ou élevée en K1 (104). Dans une étude récente, des rats ont présenté des déficits d'apprentissage et des changements de concentration des sphingolipides dans le cerveau à la suite de l'induction d'une carence en vitamine K par l'administration de fortes doses de warfarine (105).

Chez l'humain, le statut vitaminique K, reflétant les apports alimentaires de ce nutriment, a été associé à diverses mesures de la cognition. Une étude menée auprès de 320 hommes et femmes âgés exempts de troubles cognitifs a montré qu'un statut plus élevé en K1 était associé à de meilleures performances au niveau de la mémoire épisodique verbale (13). Chez des centenaires, la concentration sanguine de K1 a également été positivement corrélée à plusieurs mesures cognitives, telles que des tests de cognition globale et de fluence verbale (14). Chez 325 participants du *Rush Memory and Aging Project*, des valeurs plus élevées de K1 plasmatique ont été associées à de meilleures fonctions cognitives, à un ralentissement du déclin cognitif et à un meilleur diagnostic cognitif (106). Une étude s'intéressant aux associations entre la cognition,

l'inflammation et la vitamine K a montré que la présence élevée de marqueurs inflammatoires corrélait au déclin cognitif, et que le statut vitaminique K ainsi que les apports alimentaires de K1 étaient des prédicteurs d'une meilleure cognition globale dans cette population âgée (12).

De même, plusieurs études ont mis en évidence des associations positives entre les apports habituels de K1 et la cognition. Dans un groupe d'adultes de 65 ans et plus, les participants dont les apports alimentaires de K1 étaient plus élevés ($\approx 420 \mu\text{g}/\text{jour}$) ont montré une meilleure cognition globale et un meilleur score de comportement par rapport à ceux dont les apports étaient plus faibles ($\approx 125 \mu\text{g}/\text{jour}$) (11). Dans une étude menée chez 160 adultes âgés présentant des troubles subjectifs de la mémoire, ceux qui rapportaient des troubles plus fréquents et de plus grande sévérité consommaient, en moyenne, moins de K1 ($\approx 300 \mu\text{g}/\text{jour}$) comparativement aux participants rapportant des troubles moins graves ($\approx 400 \mu\text{g}/\text{jour}$) (16). De même, une étude effectuée auprès de 31 participants dans les premiers stades de la maladie d'Alzheimer et 31 témoins appariés pour l'âge et le sexe a montré que les apports alimentaires moyens de K1 étaient plus que deux fois plus faibles ($\approx 60 \mu\text{g}/\text{jour}$) comparativement à ceux des sujets du groupe témoin ($\approx 140 \mu\text{g}/\text{jour}$) (107).

L'étude multicentrique PREDIMED-Plus s'est intéressée aux apports alimentaires de K1 et aux performances cognitives de 5533 participants âgés à haut risque cardiovasculaire. Les participants ayant fortement augmenté leurs apports de K1 sur deux ans ($\approx +200 \mu\text{g}/\text{jour}$) avaient près de deux fois moins de risque de présenter une atteinte cognitive comparativement à ceux ayant montré une diminution de leurs apports de K1 ($\approx -100 \mu\text{g}/\text{jour}$) (108). De même, l'enquête NHANES de 2011-2014 a permis de collecter les données alimentaires et relatives à la cognition de 2524 participants âgés de ≥ 60 ans. Les individus ayant consommé davantage de K1 ($> 140 \mu\text{g}/\text{jour}$) avaient un risque réduit d'avoir de moins bonnes performances aux tests d'apprentissage, de fluence verbale et de vitesse de traitement de l'information, comparativement aux participants ayant des apports quotidiens de K1 plus faibles ($< 50 \mu\text{g}/\text{jour}$) (15).

L'effet de la K1 sur la cognition a également été étudié par le biais d'une étude d'intervention s'intéressant à la poudre de thé vert matcha. Soixante et un participants âgés dépourvus de troubles cognitifs ont été invités à consommer quotidiennement un supplément de poudre de

thé vert matcha contenant $\approx 90 \mu\text{g}/\text{jour}$ de K1 (groupe expérimental), ou du thé noir (groupe contrôle) durant 12 semaines. Au terme de la période d'intervention, aucune différence significative n'a été observée en regard de la cognition, entre le groupe expérimental et le groupe contrôle. Toutefois, lorsqu'analysée en fonction du sexe, une amélioration significative de la cognition globale [mesurée par le *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA)] a été observée chez les femmes du groupe expérimental comparativement à celles du groupe contrôle. Les analyses nutritionnelles ont montré une corrélation inverse entre la consommation habituelle de K1 alimentaire et le changement du score au MoCA chez les femmes. En d'autres termes, plus les apports alimentaires de K1 étaient faibles avant le début de l'intervention, plus l'amélioration du score au MoCA était importante au terme de l'étude (109). Bien que le matcha contient d'autres nutriments en plus de la vitamine K, cette étude représente une preuve que la cognition peut être modulée en 12 semaines d'intervention.

Par ailleurs, des études ont montré que la warfarine altérait la cognition de patients recevant ce médicament antagoniste de la vitamine K. Chez 267 participants âgés, l'utilisation d'antagoniste de la vitamine K a été positivement associée à la présence d'atteinte cognitive, mesurée par un score ≤ 25 au *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (110). L'utilisation de ces médicaments a également été associée au déclin de certaines fonctions cognitives spécifiques. Dans une cohorte rassemblant 7133 individus âgés de ≥ 65 ans, les participants traités aux antagonistes de la vitamine K ont présenté de moins bonnes performances aux tests de mémoire et de fluence verbale (111). De même, chez 378 hommes et femmes âgés en moyenne de 82 ans, les fonctions exécutives des participants utilisant un antagoniste de la vitamine K étaient significativement plus altérées comparativement à leurs homologues non traités par ce médicament (112). Enfin, il a été démontré que la warfarine affecte également la structure cérébrale. En effet, dans une étude menée auprès de 197 participants âgés de ≥ 60 ans, l'utilisation d'antagonistes de la vitamine K a été associée à un volume cérébral plus faible (113). Les résultats des études s'étant intéressées à la warfarine doivent toutefois être interprétés avec précaution puisque les personnes traitées aux anticoagulants présentent souvent des désordres vasculaires sous-jacents pouvant eux-mêmes altérer la cognition.

4.2. Rôle de la vitamine K dans la santé vasculaire

Depuis la découverte des VKDP impliquées dans le système vasculaire, le rôle de la vitamine K dans la santé cardiovasculaire chez l'humain a surtout porté sur son action anti-calcifiante, et a d'abord été étudié dans le cadre de maladies génétiques. Le syndrome de Keutel, par exemple, est causé par des mutations du gène codant pour la MGP empêchant cette VKDP d'être fonctionnelle, ce qui se traduit cliniquement par une calcification anormale du cartilage (114). De même, les patients atteints de pseudoxanthome élastique, une maladie génétique rare caractérisée par la calcification des fibres élastiques de la peau, de la rétine et des artères, présentent des concentrations sanguines de MGP plus faibles comparativement à celles de personnes en santé (115). Ces observations préliminaires ont ouvert la voie aux études se penchant sur les mécanismes biologiques par lesquels la vitamine K influence la santé vasculaire.

4.2.1. VKDP impliquées dans la santé vasculaire

Certaines VKDP, introduites à la section 1.2.2, sont impliquées dans la santé vasculaire. Parmi celles-ci, la MGP est exprimée dans la plupart des tissus mous, avec une présence particulièrement importante dans les poumons, le cœur et les reins (116). Possédant une forte affinité pour le calcium lorsque carboxylée par la vitamine K, elle est reconnue pour inhiber la calcification tissulaire. Cette fonction a été clairement démontrée chez des souris dont l'inactivation du gène codant pour la MGP a résulté au développement d'une calcification artérielle sévère menant à la mort prématurée des animaux par hémorragie (117).

La GRP est une autre VKDP d'intérêt ayant aussi une grande capacité à lier le calcium (118) et possédant des propriétés anti-inflammatoires (119). En effet, une étude *in vitro* a montré que la GRP carboxylée inhibait la calcification des cellules aortiques chez l'humain (120). La protéine Gas6, en plus de sa présence et de son rôle important au niveau du cerveau, est fortement exprimée dans le système vasculaire où elle prévient l'apoptose des cellules musculaires lisses (121) et réduit la calcification vasculaire (122).

4.2.2. Impact de la vitamine K sur la santé vasculaire

Bien que ces dernières années, la recherche sur la vitamine K et la santé vasculaire a surtout porté sur la MK-7, la K1 a également été étudiée par le biais d'études fondamentales et cliniques. Chez les rongeurs, des études ont montré des effets positifs de la supplémentation en K1 sur le système vasculaire et la cognition. Dans une étude récente, réalisée dans un modèle murin de calcification de l'artère carotide, une supplémentation en K1 et MK-4 a été associée à des effets multiples au niveau vasculaire. Plus spécifiquement, la supplémentation en K1 a entraîné une diminution de la calcification vasculaire et une augmentation du flux sanguin cérébral en plus d'améliorer la cognition après quatre semaines d'intervention (123). Une supplémentation en K1 s'est également avérée bénéfique en regard de la rigidité artérielle et de la cognition dans un modèle génétiquement modifié de souris athérosclérotiques (124). En 2007, des rats soumis à une diète riche en warfarine et en K1 ont développé une calcification vasculaire en six semaines, qui a par la suite été renversée de 50 % chez les animaux traités par de larges doses de K1 ou de MK-4. Ces rats traités à la vitamine K ont également présenté une réduction de la rigidité artérielle à un niveau similaire à celui des rats témoins, qui n'avaient pas reçu de warfarine. Cette étude a été la première à démontrer chez le rat que la calcification et la rigidité artérielle induite par la warfarine peuvent être renversées par l'ingestion d'apports élevés de vitamine K (125).

L'effet délétère d'un faible statut vitaminique K sur les MCV chez l'humain a été récemment examiné dans différents contextes. Une étude s'est intéressée à l'incidence des MCV sur 12 ans dans une population de 1061 individus âgés de 70 à 79 ans. Il a été démontré qu'un faible statut de K1, défini par une concentration sanguine $< 0,2$ nmol/L, était associé à un risque plus élevé de développer une MCV chez les participants traités pour l'hypertension (126). De même, chez des adultes traités par des médicaments antihypertenseurs, les personnes présentant un faible statut vitaminique K (défini par une concentration sanguine $< 1,0$ nmol/L) étaient plus susceptibles de présenter une progression rapide de la calcification des artères coronaires (127). Une étude récente s'est aussi intéressée à la relation entre la calcification coronarienne et la vitamine K chez 116 participants âgés en moyenne de 63 ans. Les résultats ont montré que le statut vitaminique K était significativement plus faible chez les participants présentant un score de calcification élevé (128).

En outre, l'effet bénéfique d'un statut nutritionnel en vitamine K plus élevé sur la santé vasculaire et les MCV a été démontré au sein de plusieurs populations. L'étude PREDIMED est un important essai clinique randomisé contrôlé évaluant l'impact de la diète méditerranéenne sur la prévention primaire des MCV. Les données collectées de 7216 hommes et femmes à haut risque cardiovasculaire âgés de 55 à 80 ans ont permis de mettre en relation les apports alimentaires de K1 et le risque de mortalité. Les participants ayant augmenté leurs apports de K1 sur cinq ans ont montré une diminution du risque de mortalité attribuée aux MCV (129). Une méta-analyse a rassemblé les études prospectives s'étant intéressées à l'association entre la vitamine K et les MCV ainsi que la mortalité. Vingt et une études, totalisant 222 592 participants, ont été incluses dans cette synthèse de données. Bien qu'aucune association n'ait été observée entre la vitamine K et la mortalité totale et celle attribuée aux MCV, des apports alimentaires de K1 plus élevés ont été associés à une incidence plus faible de MC (17).

Des études d'intervention ont également évalué l'impact d'une supplémentation en K1 sur la santé vasculaire. En 2009, un essai randomisé contrôlé a comparé la progression de la calcification des artères coronaires dans un groupe de participants de 60 à 80 ans recevant quotidiennement une multivitamine contenant 500 µg de K1 et un groupe contrôle recevant une multivitamine dépourvue de K1. Chez les participants ayant consommé ≥ 85 % des suppléments au terme des trois ans d'intervention ($n=367$), ceux qui avaient reçu le comprimé riche en K1 avaient une progression significativement plus faible de la calcification des artères coronaires comparativement à ceux qui avaient reçu le comprimé exempt de K1 (130). Un second essai clinique randomisé contrôlé s'est intéressé à la progression de la calcification de la valve aortique, une des pathologies cardiaques les plus courantes, en réponse à une supplémentation de K1. La population recrutée était d'âge moyen de 69 ans, de prédominance masculine et présentait une calcification de la valve aortique asymptomatique ou faiblement symptomatique. Les participants du groupe expérimental ont reçu un supplément de 2 mg/jour de K1 ($n=38$) et ceux du groupe contrôle ont reçu un placebo ($n=34$) durant 12 mois. Au terme de la période d'intervention, la progression de la calcification de la valve aortique était significativement plus faible dans le groupe expérimental (progression de 10 %) comparativement au groupe contrôle (progression de 22 %) (131). Enfin, une analyse secondaire d'un essai randomisé contrôlé récent a vérifié l'impact

d'un supplément quotidien de 10 mg de K1 versus un placebo sur la calcification artérielle. Cent quarante-neuf individus diabétiques et présentant une calcification coronarienne sans toutefois être atteint de MC ont complété l'étude. La supplémentation en vitamine K pendant trois mois a diminué le risque de développer de nouvelles lésions calcifiantes dans les artères coronaires et l'aorte (132). Bien qu'encore peu nombreux, ces essais cliniques randomisés contrôlés possèdent un devis méthodologique plus robuste et permettent de générer des résultats de plus grande force comparativement aux études observationnelles.

En somme, les sections 4.1. et 4.2. montrent que la K1 possède la capacité d'améliorer les fonctions cognitives par le biais de ses actions directes au niveau du cerveau et de sa contribution à la santé vasculaire. Toutefois, les études ayant examiné le rôle de la vitamine K sur la cognition présentent une certaine variabilité méthodologique, notamment au niveau des valeurs considérées comme des apports élevés ou faibles de K1 qui varient selon les études. De même, le statut vitaminique K élevé ou faible n'est pas toujours défini de manière équivalente selon les études, et les essais cliniques de supplémentation ont été réalisés avec des doses variables. En outre, les études observationnelles ayant examiné le lien entre le statut vitaminique K ou les apports alimentaires de ce nutriment sur la cognition et les MCV font l'objet d'une considération importante. Tel qu'il a été présenté à la section 1.4., le statut vitaminique K reflète les apports récents de ce nutriment, et la K1 est principalement retrouvée dans les légumes verts et les huiles végétales. Les apports alimentaires de K1 ainsi que le statut vitaminique K peuvent donc refléter une saine alimentation et de saines habitudes de vie. Il demeure donc difficile de déterminer si ce sont les apports élevés de vitamine K ou plutôt le mode de vie sain qui contribue à la santé cognitive et vasculaire (133, 134). Le rôle de la vitamine K et son impact sur la cognition sont néanmoins prometteurs et méritent d'être davantage étudiés. Les essais cliniques randomisés contrôlés utilisant des suppléments uniques de vitamine K représentent des moyens d'isoler l'effet de ce nutriment afin de déterminer s'il existe un lien de causalité.

4.3. Intérêt d'étudier la vitamine K et la cognition dans un contexte de maladie coronarienne

Parmi les MCV, les maladies du cœur, et particulièrement la MC, sont les plus répandues et les plus mortelles, touchant 1 personne sur 12 et étant responsable de 17 % des décès au Canada en 2020 (6). Le cœur est un muscle qui puise ses apports en oxygène via le réseau d'artères coronaires. La MC survient lorsqu'une ou plusieurs artères coronaires sont partiellement ou complètement bloquées, entraînant une ischémie de la région du myocarde normalement irriguée par ces vaisseaux. L'accumulation de plaques d'athérome ou le détachement d'une plaque causant un thrombus représentent les causes du blocage des artères coronaires (135).

Les personnes atteintes de MC courent un risque accru de déclin cognitif et de démence en vieillissant, tel que démontré par deux méta-analyses récentes (7, 8). Une revue systématique portant sur cinq études a également montré que les personnes atteintes de MC ont de moins bonnes performances aux tests de cognition globale, de vitesse de traitement de l'information, de fonctions exécutives, de mémoire et de fluence verbale (9). La réduction du débit cardiaque, un phénomène couramment observé chez les personnes atteintes de MC, a aussi été associée à une diminution de la flexibilité mentale dans la *Framingham Offspring Study*, une importante étude de cohorte (136).

Par ailleurs, les personnes atteintes de MCV semblent moins combler leurs besoins en vitamine K. Wessinger *et al.* ont mesuré les apports alimentaires de ce nutriment à l'aide de journaux alimentaires de trois à sept jours chez 60 participants ayant subi un AVC. Ils ont montré que les apports moyens de vitamine K chez cette population étaient de 98 ± 150 µg par jour. De plus, 82 % des participants ne comblaient pas leurs besoins en vitamine K (137). Des résultats similaires ont été observés dans un échantillon de participants atteints de MC. En effet, une étude menée à l'Institut de Cardiologie de Montréal (ICM) a évalué la reproductibilité et la validité qu'un questionnaire de fréquence alimentaire focalisé sur la diète méditerranéenne chez un groupe de participants avec et sans MC. Spécifiquement, les données alimentaires ont été collectées à l'aide du questionnaire de fréquence alimentaire à l'étude et d'un journal alimentaire de 12 jours administré sur 1 mois (8 jours de semaine et 4 jours de fin de semaine) (138). Une analyse

secondaire des données alimentaires recueillies à l'aide des journaux alimentaires a été réalisée en comparant les apports de vitamine K des participants avec MC ($n=9$) à ceux des participants sans MC ($n=40$). Cette analyse a montré que les participants coronariens ont consommé en moyenne $103 \pm 50 \mu\text{g}$ de vitamine K par jour, comparativement à $146 \pm 95 \mu\text{g/jour}$ pour les participants non coronariens. De plus, 67 % des personnes atteintes de MC ne respectaient pas l'apport nutritionnel de référence pour la vitamine K, contre 30 % pour les participants sans MC ($p=0,039$) (Figure 4).

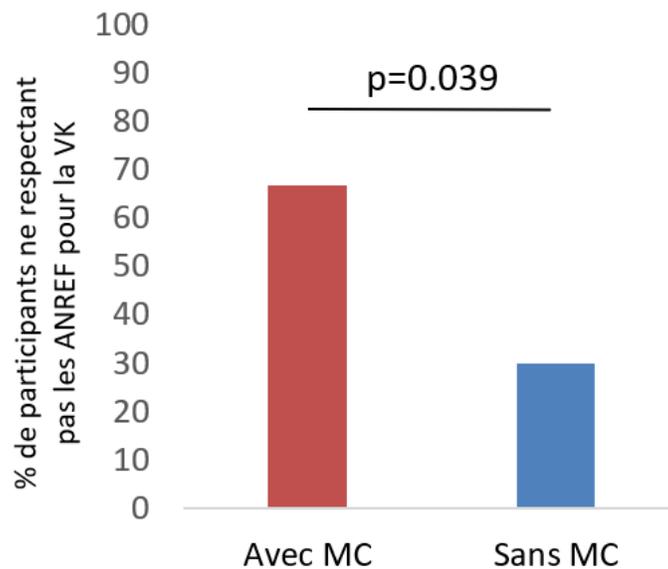


Figure 4. – Pourcentage de participants avec et sans maladie coronarienne ne respectant pas les apports nutritionnels de référence pour la vitamine K (valeur de p pour test du chi-carré).

Le déclin cognitif et la démence étant associés à une perte d'indépendance et de qualité de vie, le maintien des fonctions cognitives est d'une importance capitale. Sur la base de ses actions bénéfiques au niveau des fonctions cognitives et vasculaires, la K1 aurait le potentiel d'atténuer les effets néfastes des MC sur le cerveau. Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'a encore évalué le rôle protecteur de la K1 sur la cognition de patients atteints de MC, un groupe qui pourrait bénéficier de ce nutriment compte tenu de leur risque accru de déclin cognitif en vieillissant.

Chapitre 2 – Problématique et objectifs

1. Problématique

La revue de littérature souligne le rôle important que joue la vitamine K dans l'organisme humain, en mettant l'accent sur ses actions dans la coagulation sanguine et la santé vasculaire et cognitive. Au niveau de la coagulation, les études observationnelles ont montré que les patients traités à la warfarine qui avaient des apports alimentaires habituels plus élevés en K1 présentaient une anticoagulothérapie plus stable (2, 3). De plus, les études prospectives d'intervention ayant utilisé de faibles doses de suppléments de K1 (100-150 µg/jour) ont montré des effets bénéfiques de la supplémentation sur la stabilité de l'anticoagulothérapie (4). Les interventions ciblant l'alimentation sont beaucoup plus limitées. Des patients ayant été invités à augmenter ou réduire leur consommation d'aliments riches en K1 selon leur INR ont passé plus de temps dans l'intervalle thérapeutique (74). Cette stratégie ne visait toutefois pas une augmentation systématique des apports alimentaires à un niveau similaire à celui observé dans les études de supplémentation. Une intervention alimentaire a été développée dans le cadre du projet WIN mené à l'ICM et visait à augmenter de ≥ 150 µg les apports quotidiens de K1. L'intervention a favorisé la stabilité du traitement anticoagulant à la warfarine (5). Cette stratégie alimentaire pourrait offrir aux patients traités à la warfarine de nouvelles possibilités d'améliorer leur traitement.

Quant à la santé cognitive et vasculaire, la K1 pourrait contribuer à améliorer les fonctions cognitives des personnes atteintes de MC. Des études observationnelles ont montré qu'un statut vitaminique K plus élevé, tel qu'évalué par des concentrations sanguines ou des apports alimentaires de K1 élevés, était associé à de meilleures performances au niveau de la cognition globale (11, 12), de la mémoire (13), de la fluence verbale (14), de la vitesse de traitement de l'information (15) et à une prévalence réduite de troubles subjectifs de la mémoire (16). De plus, la K1 pourrait contribuer au maintien des fonctions cognitives par son implication dans la santé vasculaire. Il a été démontré qu'un statut nutritionnel plus élevé en K1 était associé à une incidence plus faible de MC (17). Notamment, des études d'intervention ont montré qu'une supplémentation en K1 entraînait une réduction de la calcification vasculaire (18). Toutefois,

aucune étude ne s'est encore penchée sur l'impact d'une supplémentation en K1 sur les fonctions cognitives d'individus atteints de MC.

2. Objectifs

Dans cet ordre d'idée, les objectifs de mon projet de maîtrise ont été :

- 1)** de décrire l'intervention nutritionnelle développée dans le cadre du projet WIN visant à augmenter les apports quotidiens de K1 ;
- 2)** de développer une étude pilote visant à étudier l'impact d'un supplément de K1 sur la cognition chez des patients coronariens stables ;
- 3)** d'implanter cette étude pilote au Centre ÉPIC de l'ICM.

Chapitre 3 – Méthodologie générale

1. Projet WIN

L'intervention alimentaire visant à augmenter les apports quotidiens de K1 a été développée dans le cadre du projet WIN, un essai randomisé contrôlé mesurant la stabilité de l'anticoagulothérapie chez des hommes et des femmes traités à la warfarine sodique (Coumadin) présentant un historique d'anticoagulothérapie instable (5). Les patients ont été recrutés aux cliniques d'anticoagulothérapie de l'ICM et de l'Hôpital Général Juif, et considérés éligibles s'ils satisfaisaient les critères d'éligibilité présentés au Tableau 4.

Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">• ≥ 18 ans (étude ciblant les adultes)• Thérapie anticoagulante initiée depuis > 6 mois ayant une cible d'INR entre 2,0 et 3,0 ou 2,5 et 3,5 et se poursuivant pour les ≥ 8 prochains mois (intervention d'une durée de 6 mois)• Historique d'anticoagulothérapie instable démontré par des valeurs d'INR ≤ 50 % dans la fenêtre thérapeutique cible dans les 6 derniers mois (projet ciblant des patients instables dans le but d'améliorer leur stabilité)
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none">• Instabilité causée par une mauvaise observance au traitement anticoagulant, à des changements de médication, à une comorbidité ou à une consommation excessive d'alcool (> 14 consommations/semaine) (facteurs confondants)• Insuffisance rénale (facteur confondant)• Faible intérêt pour la nutrition et la préparation de repas (moins susceptible d'adhérer à l'intervention alimentaire)• Habitudes et préférences alimentaires divergeant considérablement des habitudes alimentaires canadiennes (l'intervention alimentaire ne serait pas adaptée pour ces personnes)

Tableau 4. – Critères d'éligibilité du projet WIN

Les participants ont suivi l'une ou l'autre des interventions suivantes durant 24 semaines : une intervention visant à augmenter de $\geq 150 \mu\text{g}/\text{jour}$ les apports alimentaires de K1 (groupe expérimental, $n=27$), et une intervention promouvant la saine alimentation sans accent spécifique mis sur la vitamine K (groupe contrôle, $n=22$).

L'intervention visant à augmenter les apports quotidiens de K1 focalisait sur trois groupes d'aliments riches en K1, soit les légumes verts, les huiles végétales et les fines herbes. Les participants ont été amenés à augmenter leur consommation de ces trois groupes spécifiques d'aliments, et plusieurs outils éducatifs ont été développés afin de faciliter l'atteinte de la cible quotidienne de consommation.

Le premier objectif de mon projet de maîtrise a été de rédiger un manuscrit décrivant l'intervention nutritionnelle développée dans le cadre du projet WIN dans le but de fournir les informations nécessaires à son application en pratique clinique et à sa reproductibilité dans les études futures. Afin d'assurer l'exhaustivité du rapport, le *Template for Intervention Description and Replication (TIDieR) checklist* (139), un guide intégrant les items du *Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) 2010 statement* (140) et du *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) 2013 statement* (141) a été utilisé.

2. Projet NutriCog

2.1. Brève description du projet

Les deuxième et troisième objectifs de mon projet de maîtrise ont été de développer et d'implanter le projet NutriCog, un essai clinique visant à étudier l'impact d'un supplément de K1 sur la cognition d'hommes et de femmes atteints d'une MC stable. Cette étude est un projet pilote randomisé contrôlé en double aveugle incluant un groupe expérimental ($n=20$) recevant un supplément quotidien de $500 \mu\text{g}$ de K1, et un groupe contrôle ($n=20$) recevant un placebo. La durée de l'intervention est de 12 semaines. Les participants sont recrutés à la clinique externe de cardiologie générale de l'ICM et au Centre ÉPIC de l'ICM. Ils sont inclus dans l'étude s'ils satisfont aux critères d'éligibilité présentés au Tableau 5.

Critères
d'inclusion

- ≥ 60 ans (étude ciblant les personnes âgées)
 - Maladie coronarienne médicalement documentée (infarctus du myocarde, revascularisation coronarienne, preuve d'athérosclérose sur l'angiographie ou d'ischémie myocardique sur la scintigraphie) (la population à l'étude cible les patients coronariens spécifiquement)
 - Alimentation correspondant aux habitudes alimentaires canadiennes, et consommation de < 150 µg/jour de K1 (moins susceptible de présenter des bénéfices si consommation déjà élevée de vitamine K)
 - Non-consommation de supplément de vitamine K ou autres adjuvants cognitifs dans les 3 derniers mois (moins susceptible de présenter des bénéfices si consommation déjà élevée de vitamine K. Les adjuvants cognitifs représentent des facteurs confondants)
 - ≤ 2,5 heures/semaine d'activité physique aérobie modérée à intense (moins susceptible de présenter des bénéfices si niveau d'activité physique élevé. L'activité physique est associée à la santé cognitive)
 - Bonne compréhension du français ou de l'anglais (l'étude et tous les documents reliés ont été conçus en français et en anglais uniquement)
 - Capacité et volonté de signer le formulaire de consentement (afin de consentir à l'étude de façon libre et éclairée)
-

Critères
d'exclusion

- Syndrome coronarien ou revascularisation coronarienne récent (< 3 mois) (patients stables recherchés dans cette étude pilote afin de diminuer la variabilité du profil des participants)
 - Dysfonctionnement du ventricule gauche [fraction d'éjection (FEVG) < 40 %] ou insuffisance cardiaque (cette étude cible les personnes coronariennes spécifiquement. Il est souhaité de diminuer la variabilité du profil des participants dans la mesure du possible, c'est pourquoi les autres diagnostics cardiaques sont exclus)
 - Modification récente de la médication (< 2 semaines) (patients stables recherchés afin de diminuer la variabilité du profil des participants)
 - Traitement à la warfarine sodique (Coumadin) (interaction médicament-nutriment avec la vitamine K)
 - Trouble cognitif mesuré par une version téléphonique du MMSE (142) (cette étude agit en prévention des troubles cognitifs)
 - Diagnostic de dépression ou d'anxiété incontrôlée (facteur confondant pour les évaluations cognitives)
 - Problème d'absorption intestinale (le supplément est administré oralement)
 - Problème de vision ou d'audition non-correctement corrigé par des lunettes ou des appareils auditifs (les tests neuropsychologiques nécessitent de voir et d'entendre correctement)
-

Tableau 5. – Critères d'éligibilité du projet NutriCog

L'objectif principal de ce projet est de mesurer l'impact du supplément de K1 sur les performances cognitives des participants. Ces mesures sont effectuées à l'aide d'une batterie de tests neuropsychologiques administrés au début et à la fin de l'intervention et conçus pour mesurer la cognition globale, la mémoire épisodique, les fonctions exécutives et la vitesse de traitement de l'information. Nous collaborons avec la clinique de neuropsychologie du laboratoire de Louis Bhérer au Centre ÉPIC pour la réalisation de ces évaluations cognitives.

L'objectif secondaire est de mesurer l'impact du supplément de K1 sur les fonctions vasculaires des participants, notamment la fonction endothéliale périphérique et la rigidité artérielle centrale. Ces tests sont réalisés au laboratoire de physiologie intégrative humaine du docteur Daniel Gagnon au Centre ÉPIC au début et à la fin de la période d'intervention.

Des mesures de l'alimentation sont également effectuées et comprennent des rappels de 24 heures mensuels analysés à l'aide du logiciel Nutrific (143) utilisant la base de données du Fichier canadien sur les éléments nutritifs de 2015 (43). Au début et à la fin de l'intervention, un questionnaire de fréquence alimentaire spécifiquement validé pour mesurer les apports alimentaires de K1 chez les aînés (FFQ-VK) (144) est aussi administré. Par ailleurs, l'activité physique est mesurée mensuellement à l'aide du questionnaire *Physical Activity Scale for the Elderly* (PASE) validé pour la population âgée (145). Des prises de sang à jeun sont effectuées par l'infirmière de recherche une fois par mois afin de mesurer la K1 plasmatique, le profil lipidique [triglycérides, cholestérol total, cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL) et cholestérol des lipoprotéines de faible densité (LDL)], le glucose, l'insuline, les sphingolipides, ainsi que d'autres marqueurs de la vitamine K i.e., la MGP et l'ostéocalcine.

Nous collaborons avec le service de pharmacie du Centre de recherche de l'ICM pour la randomisation et la préparation des suppléments/placebos. En effet, afin d'assurer l'exactitude de la teneur du supplément utilisé, la K1 liquide sous prescription médicale (DIN00804312) est utilisée. La K1 est diluée avec du sirop simple afin d'obtenir une concentration de 500 µg de K1/0,5 mL de solution, une quantité pouvant être prélevée à l'aide d'une seringue graduée de 1 mL. Le placebo est constitué de sirop simple uniquement, à prélever en même quantité i.e. 0,5 mL.

2.2. Développement et implantation du projet

Le développement de ce projet a débuté par la rédaction du protocole et par de nombreuses réunions avec les personnes clés afin de concevoir le projet (i.e., cardiologue, neuropsychologue, chercheur en physiologie vasculaire, pharmacienne, biostatisticienne). Par la suite, la rédaction du formulaire d'information et de consentement a été effectuée, ainsi que le développement de tous les autres documents et questionnaires liés au projet (feuillet et affiche de recrutement, formulaires de rapport de cas i.e., *case report forms*, questionnaire d'éligibilité, questionnaire de suivi téléphonique, instructions d'administration du supplément/placebo pour les participants - présentés en annexe). Tous ces documents ont également été traduits en anglais. Le projet a été approuvé par le comité scientifique le 30 novembre 2021 et par le comité d'éthique le 9 décembre 2021. En janvier 2022, la pandémie de COVID-19 a forcé le Centre ÉPIC à suspendre tous les projets cliniques en cours. Durant le mois suivant, une reprise très graduelle des activités de recherche clinique a permis aux projets en cours de reprendre au compte-goutte, mais le démarrage de nouvelles études n'était pas encore permis. En mars, le ciblage des participants potentiels a pu débuter, et le recrutement a officiellement commencé en avril 2022. Soulignons que de janvier à avril, la mobilisation de tous les intervenants (cardiologues pour le recrutement, différents assistants de recherche pour les mesures cognitives, vasculaires et sanguines, infirmières, pharmaciennes) ainsi que la mise en place de l'étude et la résolution de tous les détails pratiques ont pu être effectuées. La phase d'intervention, dans le cadre de mon projet de maîtrise, s'est déroulée du 11 mai au 25 novembre 2022.

La pandémie de COVID-19 a eu un impact majeur sur le développement et l'implantation du projet. Au niveau du développement de l'étude, la COVID-19 a amené de nombreuses incertitudes quant à la faisabilité d'une telle intervention dans les conditions sanitaires du moment. Il était donc difficile d'élaborer le projet sans savoir s'il pourrait se réaliser. Par exemple, l'étude avait été conçue pour se dérouler entièrement en présentiel, mais il n'était pas garanti que ceci serait possible. La possibilité d'effectuer les évaluations neuropsychologiques en ligne à distance a été envisagée. Il a même été question, en janvier 2022, de changer de projet de maîtrise puisque la situation sanitaire n'était pas en voie de s'améliorer. Si la COVID-19 a eu un impact important en amont, sur le développement du projet, elle a aussi entraîné des

conséquences non négligeables sur son implantation, notamment au niveau du recrutement. En effet, plusieurs rendez-vous de recherche ont dû être annulés et reportés puisque les patients ont contracté la COVID-19. Il faut savoir que pour cédule une visite initiale ou finale, il faut tenir compte des disponibilités restreintes des nombreux membres du personnel de recherche requis pour ces visites i.e., un assistant de recherche pour les mesures cognitives, deux assistants de recherche pour les mesures vasculaires et l’infirmière de recherche. Il faut également tenir compte de la disponibilité des participants et de la disponibilité des salles. C’est pourquoi ces visites doivent être cédulées trois à quatre semaines à l’avance. L’annulation d’un rendez-vous n’était donc pas facilement déplaçable à la semaine suivante. Cela a donc décalé de manière importante le début de l’étude pour certains participants. De plus, un participant n’a jamais pu débiter l’étude puisqu’il a été atteint de la COVID longue (cf. section 3.1 des résultats). La situation sanitaire a également occasionné une plus grande charge de travail à l’équipe de recherche, notamment par la tenue d’un registre de toutes les visites de participants, partagé avec le centre de recherche et le secrétariat du Centre ÉPIC. En bref, la pandémie de COVID-19 a eu un impact important sur l’étude NutriCog, ce qui explique notamment les résultats très préliminaires obtenus jusqu’à présent.

Chapitre 4 – Résultats

1. Article 1

A Dietary Strategy to Increase Daily Vitamin K1 (Phylloquinone) Intake for the Control of Warfarin Therapy

Par Crystèle Hogue, Sylvie Roy et Guylaine Ferland

Article qui sera soumis au périodique *Nutrients*

Contribution personnelle

J'ai effectué la revue de littérature, j'ai identifié le journal pour la publication et j'ai rédigé le manuscrit.

A Dietary Strategy to Increase Daily Vitamin K1 (Phylloquinone) Intake for the Control of Warfarin Therapy

Crystèle Hogue¹, Sylvie Roy² et Guylaine Ferland^{1,2}

¹Department of nutrition, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, H3C 3J7, Quebec, Canada.

²Research Center, Montreal Heart Institute, Montreal, H1T 1C8, Quebec, Canada.

Word count: 5369 words (text), 183 words (abstract).

Keywords: Vitamin K, phylloquinone, dietary strategy, diet intervention, foods, warfarin, anticoagulation, TIDieR checklist.

Abstract

Despite the increase in the use of new oral anticoagulants, warfarin remains a commonly prescribed drug for the treatment and prevention of thromboembolic diseases. Achieving anticoagulation stability on warfarin is often challenging due to its narrow therapeutic window. As a key element of anticoagulation stability, vitamin K can improve the control of anticoagulation in unstable warfarin-treated patients. Here we describe a dietary intervention developed as part of a clinical trial on anticoagulation stability that aims to increase daily phylloquinone (VK1) intake by 150 µg per day. To ensure the completeness of our reporting for replication and implementation in practice, we use the Template for Intervention Description and Replication (TIDieR) checklist to describe our intervention. The dietary strategy focuses on three groups of VK1-rich foods namely green vegetables, certain oils, and herbs, and consists in five counselling group sessions. Educational materials were developed to help participants implement recommendations and monitor their VK1 intakes. Although pertinent to the context of anticoagulation therapy, increasing daily VK1 intakes could prove beneficial for general health, considering the emerging protective role of this vitamin in inflammation and cognitive function.

1. Introduction

Despite the arrival of new direct oral anticoagulants, warfarin remains a commonly prescribed drug to treat and prevent thromboembolic diseases [1]. Warfarin has a narrow therapeutic window, and a considerable proportion of patients fail to stay in the therapeutic range despite close monitoring, exposing them to life-threatening complications such as bleeding and thromboembolic events [2].

Vitamin K (VK) is a key element of anticoagulation stability as warfarin interferes with its metabolism. Specifically, warfarin blocks the VK oxidoreduction cycle by inhibiting VK oxidoreductase enzyme activity which normally allows the recycling of this vitamin [3]. Therefore, the active form of VK, hydroquinone, is not produced in sufficient amount to accomplish its role in the γ -carboxylation of proteins required in the coagulation cascade i.e., procoagulant factors II, VII, IX, X, and anticoagulant proteins C, S and Z, resulting in a delay in blood coagulation [3].

Observational studies have provided evidence that warfarin-treated patients with higher usual phylloquinone (VK1) intake have more stable anticoagulation [4]. Prospective trials have shown that patients receiving small doses of supplemental VK1 (100-150 μg per day) spend significantly more time in the therapeutic range, require fewer warfarin dose changes, and suffer less bleeding and thrombotic complications over time [5].

Whether a diet rich in VK1 can help stabilize anticoagulation therapy similarly to supplemental VK1 is presently unknown as no prospective studies addressing this question are currently available. If a VK1-rich diet were to foster anticoagulation stability, this would offer warfarin-treated patients new opportunities to improve their therapy and quality of life, while reducing the complications from over- or under-anticoagulation.

In light of this, a dietary intervention was developed as part of a clinical trial to assess the impact of higher daily VK1 intake on anticoagulation stability [6]. Briefly, this trial involved warfarin-treated patients with a history of anticoagulation instability who followed either a VK1-rich diet (experimental group) or a standard diet (control group) over a 24-week period. Specifically, patients allocated to the experimental group were guided to increase their intake of VK1, the

main dietary source of VK, by 150 µg per day. The purpose of this manuscript is to describe the dietary strategy aiming at increasing daily VK1 intake used in this clinical trial, and to provide all pertinent information for implementation in clinical practice and replication in futures trials.

To ensure the completeness of our reporting, we used the Template for Intervention Description and Replication (TIDieR) checklist [7], an extension of the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) 2010 statement [8] and the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) 2013 statement [9]. The TIDieR checklist is a guide that includes 12 required items to adequately describe an intervention i.e., brief name, why, what (materials), what (procedures), who provided, how, where, when and how much, tailoring, modifications, how well (planned), and how well (actual).

2. Intervention’s Description Based on the TIDieR Checklist

The project was approved by the local ethic committee (MP-33-2013-1525) and all participants gave their written consent to the study.

2.1. Brief Name: Provide the Name or a Phrase that Describes the Intervention

The name of the intervention is “A Dietary Strategy to Increase Daily Vitamin K1 (Phylloquinone) Intake for the Control of Warfarin Therapy”.

2.2. Why: Describe Any Rationale, Theory, or Goal of the Elements Essential to the Intervention

Anticoagulation effect of warfarin is monitored by the International Normalized Ratio (INR), the ratio of prothrombin time of a given patient to that of a normal control sample [10]. Due to its narrow therapeutic INR window, stability of warfarin therapy remains a significant clinical challenge, with serious consequences related to over- or under-anticoagulation [11].

In recent years, VK has emerged as an important modulator of anticoagulation stability [12,13]. In a number of observational studies, dietary VK1 intakes in patients with unstable anticoagulation control have been shown to be lower when compared to stable patients [14], and higher VK intakes have been associated with better INR control [4,15]. In a retrospective study

with patients taking warfarin and presenting variable INRs, the consumption of a daily VK1 supplement (100 µg/day) resulted in an increase of INRs in the therapeutic range [16]. In a randomized-controlled trial in the United Kingdom, daily VK1 supplementation (150 µg/day) resulted in a significantly greater decrease in standard deviation of INR compared with placebo, and a significantly greater increase in percentage of time within target INR range, over the six-month study period [17]. In 2016, a multi-center randomized-controlled trial compared the time in the therapeutic INR range and the number of INR excursions (extreme INR variations) between VK1 supplemented (150 µg/day) and placebo groups. Although no significant difference was observed between the two groups for the time spent in the therapeutic INR range, the number of INR excursions was significantly lower in the supplemented compared to the placebo group [18]. In summary, interventional studies using small supplemental doses of VK1 have proven beneficial towards anticoagulation stability.

In contrast, studies aimed to stabilize warfarin therapy using foods are more scarce. One study focused on a dietary VK1-guided strategy in poorly controlled patients and showed better efficacy in optimizing anticoagulation control compared to standard medication adjustments (discussed in section 3) [19]. However, this dietary intervention did not aim to systematically increase VK intakes to levels similar to those used in supplementation studies. Hence, no prospective study has investigated the impact of a food-based intervention to increase daily VK intake compared to a standard diet on anticoagulation stability.

Many reasons motivate choosing diet over supplement for the control of anticoagulation therapy. Notably, single VK1 supplement at doses found to be beneficial i.e., 100 and 150 µg/day are not necessarily available commercially or medically, and supplement use entails additional costs for patients and contributes to polypharmacy, especially in older adults [20]. Further, foods rich in VK1 are also good sources of antioxidants, fiber and good fats, hence, increasing VK1 intake through foods will, as a corollary, improve the general quality of the diet [21].

Phylloquinone, synthesized in plants, represents the main source of dietary VK in the Western diet [22]. The major contribution of VK1 to total VK intake supports the use of this form of VK in the present dietary strategy. Vitamin K1 is found in highest concentrations in green leafy

vegetables, such as collards, spinach, kale, and in soybean, canola and olive oils [23]. Current dietary recommendations for VK1 in Canada and the United States are 120 µg/day and 90 µg/day for adult males and females, respectively. It should be stressed that VK1, including in its supplemental form, has no known toxicity even when large amounts are administered [22].

The present dietary intervention aims at increasing VK1 intake by 150 µg per day, this amount is based on previous trials that have proven beneficial with respect to anticoagulation stability [16-18]. The dietary strategy was developed with the aim of being simple, realistic, and easily applicable in patients' daily lives. Specifically, the strategy focuses on three groups of VK1-rich foods namely, green vegetables, certain oils, and herbs. Green vegetables are among the richest sources of VK1 [24], with leafy greens, such as Swiss chard and spinach, containing more than 400 µg of VK1 per 100 g and other vegetables, such as broccoli and Brussels sprouts, containing between 100-200 µg of VK1 per 100 g [25]. Green vegetables are also major contributors of VK1 intake in both American [26] and European [27-30] countries. According to a recent report based on the NHANES 2011-2012 survey, vegetables were the primary contributors of daily VK1 consumption, representing 36-60% of total VK1 intake, with dark green vegetables and lettuces being the two major contributors to phylloquinone intake from vegetables [26]. Other lower containing VK1 vegetables, such as tomato and iceberg lettuce, were also part of the dietary strategy as they can significantly contribute to daily VK1 intake given their frequency of consumption [31].

The second VK1-rich food group included in the dietary strategy focused on specific oils namely, canola, soybean, and olive oils. These oils are particularly rich in VK1, their contents varying between 50-200 µg/100 g [25]. Derived products from these oils are also good sources of VK1 i.e., non-hydrogenated margarine, mayonnaise, and commercial dressings, with approximately 100 µg/100 g [25]. In the NHANES 2011-2012 survey, the second largest contributor to VK1 intake after vegetables was mixed dishes such as burgers, pizzas, and sandwiches; their contribution to total VK1 intake ranged from 16-28%, notably because of the addition of VK1-rich oils in their preparation. In this survey, fats and oils were the third category contributing the most to VK1 intake, ranging from 6-8% of total phylloquinone intake [26]. The important contribution of certain oils to VK1 intake supported the inclusion of these food items in the dietary intervention.

Finally, although herbs are usually consumed in relatively small quantities and the fact that their contribution to VK1 intake has not been specifically investigated, their contribution could be significant given their important VK1 concentration per unit weight. Fresh herbs contain 400-1200 µg of VK1 per 100 g while dried herbs contain 400-3200 µg of VK1 per 100 g [32]. Herbs were selected as the third VK1-rich food group of the present strategy given their versatile nature, and ease of use in cooking (i.e., they can be added to meals fresh or dried). Also, herbs are part of many culinary traditions, hence their inclusion in the dietary strategy was a natural option.

2.3. What (Materials): Describe Any Physical or Informational Materials Used in the Intervention, including those Provided to Participants or Used in Intervention Delivery or in Training of Intervention Providers. Provide Information on Where the Materials Can Be Accessed

Several educational tools were developed to help participants achieve the 150 µg/day VK1 goal. Among them, food-facts sheets provide examples of foods from each category (i.e., green vegetables, oils, and herbs), and give practical tips on how to best choose, store, freeze, and cook the foods (Figure S1). Another tool consists in a list of frequently consumed foods with their corresponding VK1 content expressed per standard portion (Figure 1). Here, VK1 contents of foods, based on the 2015 version of the Canadian Nutrient File [25], are presented in a pie slice format. Such a visual approach makes it easy for participants to estimate their daily VK1 intakes and compare them to the intervention target of 150 µg/day, which corresponds to two complete pies per day. Associated with this tool is a logbook in which participants enter their daily VK1 consumption.

Foods	Portion	Number of pies
Asparagus	4 spears	
Avocado	1/2 avocado or 100 ml puree	
Beets greens cooked	1/2 cup chopped	
Broccoli cooked	1/2 cup chopped or 3 to 4 flowerets	
Broccoli raw	3 to 4 flowerets	
Brussels sprouts cooked	1/2 cup or 4 units	
Carrots cooked	1 cup	
Carrots raw	2 medium	
Celery	2 medium stalk	
Chicory green raw	1/2 cup chopped	
Chinese cabbage cooked (Bok-choi ou pak-choi)	1/2 cup shredded	
Collards cooked	1/2 cup chopped	
Cucumber with peel	2 lebanese cucumber or 100 g	
Dandelion raw	1/2 cup chopped	
Fish, canned in oil	1 can drained	
Grape , red or green	1 cup or 30 units	
Gree peas or snow peas	1/2 cup	
Green beans or snap beans	1 cup	
Green cabbage cooked	1/2 cup chopped	
Green pepper	1 + 1/2 pepper	
Herbs dried	2 full tsp or 10 ml	
Herbs fresh	2 full tsp or 10 ml	

Foods	Portion	Number of pies
Kale cooked	1/2 cup chopped	
Kiwi	1 medium fruit	
Leeks	1 cup	
Lettuce Boston	1 cup shredded	
Lettuce Iceberg	1 cup shredded	
Lettuce looseleaf	1 cup shredded	
Lettuce Romaine	1 cup shredded	
Margarine	4 full tsp or 20 ml	
Mayonnaise	1 full tbsp or 15 ml	
Oil, Canola	4 full tsp or 20 ml	
Oil, Olive	2 full tbsp or 30 ml	
Oil, Soybean	2 full tsp or 10 ml	
Pesto	2 full tbsp or 30 ml	
Radicchio	1 cup shredded	
Rapini cuit	1/2 cup	
Rhubarb cooked	1/2 cup	
Salad dressing	4 full tsp or 20 ml	
Spinach cooked	1/2 cup	
Spinach raw	1 cup	
Swiss chard	1/2 cup cooked or 1 cup raw	
Tomato raw	1 + 1/2 tomato	
Watercress	1/2 cup	

Figure 1. Frequently consumed foods with their phylloquinone (VK1) content per standard portion.

Other educational material developed as part of the intervention includes menu examples of commonly consumed lunches and dinners. Specifically, menus are presented in their standard forms (i.e., regular menu), and in their VK1-enhanced version (i.e., vitamin K1-rich menu) which integrate elements of the three VK1-rich food groups (Figure 2). To further assist participants, recipes of VK1-rich meals are provided; examples could include Swiss chard frittata and green salad with strawberries, which provide 160 and 90 µg of VK1 per standard portion, respectively [25].

Regular menu	Vitamin K1 content	Vitamin K1-rich menu	Vitamin K1 content
1 cup of minestrone soup Homemade ham sandwich 1 yogurt with 10 raspberries	19 µg	1 cup of minestrone soup with 1 teaspoon of dried oregano Homemade ham sandwich with spinach and 2 teaspoons of mayonnaise 1 yogurt with 10 raspberries	105 µg
1 cup of carrot strips and cucumber slices with ¼ cup of hummus Homemade pepperoni pizza 1 banana	37 µg	1 cup of carrot strips and cucumber slices with ¼ cup of hummus Homemade pesto pizza 1 banana	133 µg
1 baked potato with butter ½ cup of cooked carrots 100 g of steak ½ cup of fruit salad	18 µg	1 baked potato with margarine ½ cup of cooked carrots with 1 teaspoon of fresh chives 100 g of steak ¾ cup of cooked broccoli flowerets ½ cup of fruit salad	119 µg
2 cups of spaghetti 1 cup of tomato-based meat sauce 1 slice of garlic bread ½ cup of applesauce	36 µg	2 cups of spaghetti 1 cup of tomato-based meat sauce with 1 teaspoon of fresh parsley 1 slice of garlic bread 1 cup of romaine lettuce with 1 tablespoon of salad dressing ½ cup of applesauce	125 µg

Figure 2. Regular menu examples with simple modifications to create VK1-rich menus.

Tips to consume VK1-rich foods at restaurant are also provided when cooking is not possible or rare. Specifically, participants are encouraged to choose green vegetable soups and salads as appetizer or side dish and select meals that include green vegetables or fresh herbs.

All educational materials were developed by a registered dietician and are available upon request to the corresponding author of this manuscript.

2.4. What (Procedures): Describe Each of the Procedures, Activities and/or Processes Used in the Intervention, Including Any Enabling or Support Activities

The core of the intervention is the five group sessions. The first dietary session is an introduction to VK, the second is a cooking demonstration and the next three sessions focus on green vegetables, certain oils, and herbs, respectively.

2.4.1. First Session – Introduction to Vitamin K

The first dietary counselling session aims at introducing VK as a nutrient and presenting the main components of the dietary intervention. Specifically, VK is presented as a fat-soluble vitamin which plays important roles in blood coagulation, bone, and cardiovascular health, as well as brain function. Phylloquinone is introduced as the main dietary source of VK, and its principal food sources are described. The respective contributions of the different food categories to daily VK1 intakes in the general population is also discussed.

At this stage, participants are informed that the intervention will consist in increasing their VK1 intake by 150 µg of VK per day through the inclusion of foods from three specific food groups namely green vegetables, certain oils, and herbs. Justification for focusing on these food groups is provided. Although dietary sources of VK1 are discussed in greater detail in the subsequent sessions, this introduction is provided to enable participants to increase their VK1 intake from the start of the intervention. Emphasis is notably put on the inclusion of daily VK1-rich foods as side and main dishes, as well as seasonings. However, it is also stressed that lower containing VK1 food (i.e., tomato) are also useful in such a dietary strategy if consumed regularly, their cumulative intake contributing significantly to daily VK intake.

This session ends with an explanation of the pie slice tool and logbook. To ensure participants' understanding of this tool, two examples of menus are presented, and participants are invited to calculate VK1 content of different foods using the tool.

2.4.2. Second Session - Cooking Demonstration

The cooking demonstration is provided to help participants implement dietary recommendations given by the nutrition specialist. Three VK1-rich recipes are presented, a guacamole, an Asian

salad, and a fresh tomato sauce, that provide 30 µg, 150 µg and 180 µg of VK1 per standard portion, respectively. The nutrition specialist is responsible for purchasing the recipes' ingredients ahead of time and gathering the cooking materials needed to demonstrate the recipes on the day of the cooking session.

During the session, the nutrition specialist prepares the recipes while facing the participants. Recipes are demonstrated in a step-by-step fashion and suggestions of meals to integrate the recipes are provided. For example, guacamole can be added to burgers or sandwiches, guacamole ingredients (i.e., avocado, tomatoes) roughly chopped, can accompany fish or seafood as a salad, and fresh tomato sauce can be served with pasta or grilled chicken with cooked vegetables and cheese. At the end of the cooking demonstration, all participants are invited to taste the recipes and share their appreciation with the group. Participants also receive copies of the three recipes presented.

2.4.3. Third Session – Green Vegetables

The third dietary counselling session focuses on the VK1-rich food group, green vegetables. It is notably mentioned that the darker the green vegetable, the richer its VK1 content per unit weight [23]. Four categories of green vegetables are put forward in the dietary intervention given their high VK1 concentrations per unit weight. The first category, leafy greens (e.g., spinach, Swiss chard, beet leaves) contain 400-800 µg of VK1/100 g. Follows the group of cabbages (e.g., kale, collards, Brussels sprouts) which contain 150-700 µg of VK1/100 g. A third category includes lettuces (e.g., loose leaf, romaine, dandelion) with VK1 contents varying between 100-750 µg/100 g. Finally, green vegetables (e.g., broccoli, asparagus, rapini), which represent the fourth category, contain 50-200 µg of VK1/100 g [25].

For each category, tips to choose fresh green vegetables are provided as well as instruction to store them adequately to preserve their freshness. For example, it is suggested to choose firm heavy cabbages with green shiny colorful leaves without any dark spots or bruises for best freshness. For storage, it is mentioned that leafy greens can be preserved up to five days in a perforated plastic bag in the vegetable compartment of the refrigerator, and that shelf life of kale is increased if wrapped in a humid paper towel. To revitalize lettuces, it is suggested to immerse

them in lukewarm water, then in ice-cold water. Similarly, freezing procedures are proposed, such as blanching technique. Used as a means to best freeze vegetables, blanching consists in immersing the vegetables in boiling water for approximately two minutes, followed by draining and cooling, before putting the foods in a freezer bag. Frozen vegetables keep up to one year in the freezer and when portioned to appropriate sizes, can be directly added to meals.

Finally, cooking methods are also provided for each green vegetable, such as steaming, sautéing, stir frying, boiling, or baking. Participants are encouraged to add green vegetables to their favorite recipes, to serve them with their meat, to cook recipes that include green vegetables (e.g., pasta with broccoli, spinach quiche, sautéed green vegetables), to make soup (e.g., broccoli, spinach, green peas) and to create their own salad mix.

2.4.4. Fourth Session – Certain Oils

The fourth dietary counselling session covers another VK1-rich food group, certain oils. Although fats help absorb liposoluble vitamins, such as VK, not all fats are rich sources of this nutrient. Phylloquinone is exclusively found in plant-based fats, specifically in certain oils [23]. Those that stand out for their VK1 contents are canola, soybean, and olive oils, as well as non-hydrogenated margarine, mayonnaise and commercial dressings made from these oils [33]. Soybean oil is the richest oil in VK1, with 200 µg/100 g, followed by canola and olive oil, containing 75 and 50 µg/100 g, respectively [25]. Vitamin K1 contents of margarine made from soybean or canola oil is ≈100 µg/100 g, mayonnaise, ≈160 µg/100 g, and commercial dressings made from these oils, 100-125 µg/100 g [25].

Information about the physicochemical properties and stability of VK1 when in an oil matrix is provided with respect to light and heat exposures. Specifically, it is mentioned that this vitamin is degraded when exposed to both daylight and fluorescent light [34]. Hence to prevent its degradation, oil bottles should be stored far from sources of light, and oils should be purchased in opaque or metal containers or wrapped in aluminum foil to block rays of light. Other instructions on oil storage are provided, such as keeping oils rich in monounsaturated fatty acids (e.g., olive oil) at room temperature to avoid solidification in the refrigerator, and to protect oils from air to avoid oxidation which leads to changes in taste and odor. Likewise, it is emphasized

that VK is not significantly destroyed when fats are heated even at high temperature [34], however participants are advised to respect the heating point of each oil to avoid the production of toxic substances.

Participants are encouraged to integrate these oils in their meals. To facilitate implementation of recommendations, suggestions regarding the use of VK1-rich oils are provided to participants with respect to choices of oils. Extra virgin olive oil is recommended for use with raw vegetables (e.g., salad dressing) due to the richness of its taste, odor and color and its relative low heating point. Canola oil is recommended in a wide range of use due to its milder taste and heating stability. This less expensive oil can be used in both salted and sweet preparations, for sautéing (e.g., stir-fried veggies), frying (e.g., potatoes), and baking (e.g., muffins).

2.4.5. Fifth Session – Herbs

The fifth dietary counselling session focuses on herbs, the last VK1-rich food group. Two categories of herbs are presented, *lamiaceae* that includes mint, thyme, marjoram, oregano, basil, and rosemary, and *apiaceae* that comprises parsley, coriander, chervil, fennel, dill, and cumin. Vitamin K1 content of *lamiaceae* varies from 600 to 1200 µg per 100 g when fresh, and 1200 to 3200 µg per 100 g in their dried forms. For *apiaceae*, VK1 content varies from 700 to 1000 µg/100 g when fresh, and from 2500 to 2900 µg/100 g when dried [32]. Notably, the higher VK1 concentrations of dried herbs compared to their fresh counterparts (due to their lower water content), made them particularly attractive and useful in the present intervention.

Specific information for fresh and dried herbs is provided to participants. For fresh herbs, this includes storage tips, and details on freezing and drying techniques. Specifically, for storage, wrapping herbs in a humid paper towel in a plastic bag or storing them upright in a glass filled with water in the refrigerator preserves their freshness. Fresh herbs can easily be frozen in their natural form or chopped in ice cube trays with water, providing small ready-to-use portions. They can also be dried at home by attaching 4-5 stems together and suspending them in a warm, dark, and airy environment for seven to ten days. A quicker drying technique consists in spreading herbs on a baking sheet in the oven at low temperature for 2-3 hours until the leaves are crisp.

Similarly for dried herbs, suggestions are provided on how to choose and store them in an optimal manner. Specifically, it is mentioned that dried herbs are available ground, chopped, or whole, but whole and chopped herbs are preferable as they retain their aroma and flavour longer than when in the ground form. Also, compared to fresh herbs which availability can be influenced by seasons, dried herbs are accessible year-round. With respect to storage, it is suggested to keep dried herbs in an airtight container, away from light and heat sources, ideally in an opaque glass bottle to prevent VK1 degradation.

Participants are encouraged to include herbs in their daily meals, whether fresh or dried, as they can increase VK1 intake when regularly added to meals given their high VK1 concentration per unit weight [32]. Cooking tips are provided to participants towards this purpose. It is notably mentioned that fresh herbs are commonly used in thrice the amounts as when in the dried versions, and that for most fresh herbs, excessive cooking and boiling is not recommended as it will affect their flavour and color. It is suggested to add herbs at the end of the cooking time, and to chop them finely to give more flavour to the foods. Herbs can also be pulsed in a food processor with VK1-rich oils and stored in ice cube trays in the freezer, resulting in a VK1 dense food item. Similarly, herbs can be added to cooking oils to increase their flavour.

Finally, to help participants validate or expand their knowledge about herbs, they are invited by the nutrition specialist to smell and taste a variety of herbs during the session. Participants are also provided with suggestions on how to integrate herbs to their meals such as in pastas, scrambled eggs, salads, vegetables, dips, sauces, mashed potatoes, and soups. For each herb, judicious food-herb combinations are presented such as basil with pasta or veal, coriander with Mexican dish or fish, and tarragon with salad or chicken.

2.4.6 Additional Details Regarding All Dietary Sessions

At the end of each group session, a summary sheet is given to participants as a reminder of the session's key-points, and all visits end with a food tasting of two VK1-rich recipes, and a question period. The food tasting component is conducted by the nutrition specialist who is in charge of buying the foods required for the recipes and preparing them ahead of the session. On the day of

the meeting, participants are given copies of the recipes and have the opportunity to taste the foods through small individual portions.

Although the food tasting and question period represent occasions to provide participants with additional ideas to increase their daily VK1 intake, it is also a good opportunity for them to interact. Participants share their experience, recipes, and personal tips to increase their VK1 intakes with others, and if needed, the nutrition specialist is available to answer questions they may have. This discussion period adds an important social component to the intervention.

2.5. Who Provided: For Each Category of Intervention Provider, Describe their Expertise, Background and Any Specific Training Given

For the entire duration of the clinical trial, three nutrition specialists, either registered dietitians or nutrition experts provided the dietary counselling sessions. Each session was presented with the use of a narrated PowerPoint presentation to ensure uniformity of the verbatim over the study's intervention period.

2.6. How: Describe the Modes of Delivery of the Intervention and Whether it Was Provided Individually or in a Group

The dietary intervention was provided in person, in small groups of 8-11 participants. Group sessions, notably of small sizes, have proven to be effective in modifying dietary behaviors [35]. All counselling sessions followed the same structure: a Power-Point presentation by the nutrition specialist followed by a food tasting of two VK1-rich recipes and a question-discussion period.

2.7. Where: Describe the Type(s) of Location(s) Where the Intervention Occurred, Including Any Necessary Infrastructure or Relevant Features

As designed, the intervention can be delivered in a standard classroom or conference-type room enabling PowerPoint presentations. Further, given that food tasting recipes can be prepared ahead of the sessions, there is no need for an access to a cooking facility.

2.8. When and How Much: Describe the Number of Times the Intervention Was Delivered and over What Period of Time, Including the Number of Sessions, their Schedule, and their Duration, Intensity or Dose

For the purpose of the trial, the intervention lasted 24 weeks from which five 1.5-hours dietary group sessions were led at weeks 0, 4, 8, 12 and 18 on Monday or Wednesday mornings. During these sessions, approximately 50 minutes were dedicated to the PowerPoint presentation and 40 minutes were allowed to the food tasting-question-discussion period.

2.9. Tailoring: If the Intervention Was Planned to Be Personalised, Titrated or Adapted, then Describe What, Why, When and How

The way the intervention was developed allowed for tailoring according to participants' food preferences given the range of foods involved. Notably, the integration of foods less rich in VK but frequently consumed (e.g., tomatoes, carrots) added to the diversity of food options. Hence, if a participant disliked certain foods, multiple food options from the three VK-food groups could serve as alternatives.

2.10. Modifications: If the Intervention Was Modified during the Course of the Study, Describe the Changes (What, Why, When and How)

No modifications were made to the intervention during the study.

2.11. How Well (Planned): If the Intervention Adherence or Fidelity Was Assessed, Describe How and by Whom, and if Any Strategies Were Used to Maintain or Improve Fidelity, Describe them

Adherence to the intervention was measured by the number of attended sessions, participation to at least 80% of total dietary sessions (at least four of the five dietary sessions) being defined as good adherence. Tailoring the intervention to participants' food preferences and habits fostered adherence.

2.12. How Well (Actual): If Intervention Adherence or Fidelity Was Assessed, Describe the Extent to Which the Intervention Was Delivered as Planned

Actual adherence to the diet strategy was 92% for the full experimental period. The intervention was largely delivered as described above. Participants' satisfaction was assessed at the end of the intervention, and was found to be very high. Gaining a better understanding of how the VK1

content of foods can influence anticoagulation therapy and being introduced to a strategy that helps manage this interaction were elements that contributed to participants' satisfaction.

3. Discussion

Stability of warfarin therapy remains a challenge for many people given the narrow therapeutic range of this drug. Intervention studies that have investigated the impact of VK supplementation have shown beneficial effects on the stability of warfarin therapy. As part of a clinical project on anticoagulation stability, a dietary intervention to increase daily VK1 intake was developed. This manuscript describes this dietary intervention using the TIDieR checklist with the aim of enabling its replication in future studies and its application in clinical practice.

Strengths of this intervention include its simplicity. The proposed foods are foods commonly consumed by Canadians. In 2020-2021, soybean and canola oil were the second and third most consumed oils in the world, respectively [36]. Fifty percent of total vegetable oil consumed by Canadians is canola oil [37], and canola oil is the most consumed oil in the European Union with 34% of total domestic consumption [36]. Instructions given to participants were also kept simple. The randomized-controlled trial conducted by De Assis *et al.* compared the impact of a dietary VK-strategy with a conventional approach (standard adjustments of anticoagulation drug) on anticoagulation control in 132 patients with unstable anticoagulation therapy [19]. The dietary strategy consisted in two different instructions based on patients' INR. Specifically, under-anticoagulated patients were instructed to reduce their intake of 16 selected VK-rich foods by half, whereas over-anticoagulated patients were invited to double their consumption of these foods. Dietary instructions were only based on weekly frequency of consumption of these selected foods, and no instructions were given regarding food quantities. After 90 days of follow-up, participants in the VK-guided strategy spent significantly more time in the therapeutic INR range than participants allocated to the conventional strategy. Compared to this dietary strategy, the present intervention has one clear instruction to all participants that is to increase daily intake of VK1. It has been proposed that increasing VK1 intake fosters anticoagulation stability by optimizing hepatic reserves, as high hepatic stores could attenuate the impact of occasional

variations of plasma phylloquinone on the production of coagulation factors [38]. Flexibility is another strength of the dietary intervention. The strategy focuses on three food categories that offers considerable food options such that if a participant did not like a food, she/he could easily replace it with another one from the same category. Also, the food strategy can be implemented year-round and is not subjected to seasonal food availability. For instance, if the supply of fresh herbs is less available in the winter, participants still have the option of choosing their dried counterparts, equally rich in VK1. The food strategy is also affordable. Canola and soybean oil are among the least expensive oils on the market, and the option of choosing dried herbs, which are less expensive than fresh ones, are examples of this. Finally, in light of its simplicity, this intervention could easily be delivered in virtual mode if necessary.

This dietary intervention also has some limitations including the fact that it was developed based on the dietary habits of Canadians. It may therefore be less appropriate for populations whose diets differ significantly from that of Canadians. In addition, all VK1 content of food presented are taken from the 2015 version of the Canadian Nutrient File [25], a database that combines Canadian and American data which could differ from European databases [39]. Finally, VK1 content varies with climate, soil and growing conditions and may not be uniform across countries. In a study comparing the phylloquinone content of different green vegetables i.e., cabbage, leaf lettuce, spinach, kale, grown in two different North American gardening environments, the VK1 content was 1.5 to 3.3 times higher in one versus the other [40].

In conclusion, this report describes a dietary intervention that aimed at increasing VK1 intake by 150 µg daily. Although developed in the context of anticoagulation therapy, this strategy could prove useful in other settings in light of the emerging roles of VK in inflammation [41] and cognitive health [42].

Acknowledgments

None

Funding Disclosure

This research is funded by the Canadian Institutes of Health Research (grant number MOP286978).

Conflict of Interest Disclosure

The authors reported no conflicts of interest.

References

1. Rodwin, B.A.; Salami, J.A.; Spatz, E.S.; Valero-Elizondo, J.; Virani, S.S.; Blankstein, R.; Blaha, M.J.; Nasir, K.; Desai, N.R. Variation in the use of warfarin and direct oral anticoagulants in atrial fibrillation and associated cost implications. *Am. J. Med.* **2019**, *132*, 61-70 e61, doi:10.1016/j.amjmed.2018.09.026.
2. Fanikos, J.; Grasso-Correnti, N.; Shah, R.; Kucher, N.; Goldhaber, S.Z. Major bleeding complications in a specialized anticoagulation service. *Am. J. Cardiol.* **2005**, *96*, 595-598, doi:10.1016/j.amjcard.2005.03.104.
3. Ferland, G. Vitamin K. In *Present Knowledge in Nutrition*, 11th ed.; Marriott, B., Birt, D.F., Stalling, V., Yates, A.A., Ed. Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2020; Vol. 1, pp. 137-153.
4. Leblanc, C.; Presse, N.; Lalonde, G.; Dumas, S.; Ferland, G. Higher vitamin K intake is associated with better INR control and a decreased need for INR tests in long-term warfarin therapy. *Thromb. Res.* **2014**, *134*, 210-212, doi:10.1016/j.thromres.2014.04.024.
5. Ford, S.K.; Moll, S. Vitamin K supplementation to decrease variability of International Normalized Ratio in patients on vitamin K antagonists: a literature review. *Curr. Opin. Hematol.* **2008**, *15*, 504-508, doi:10.1097/MOH.0b013e328304b3c5.

6. Chahine, S.; Presse, N.; Dubé, M.-P.; Nigam, A.; Blostein, M.D.; de Denus, S.; Perreault, S.; Tardif, J.-C.; Ferland, G. Increasing dietary vitamin K intake stabilizes anticoagulation therapy in warfarin-treated patients with a history of instability: A 24-week randomized controlled trial. *Curr. Devel. Nutr.* **2019**, *3 (Suppl.1)*, 1146, doi:10.1093/cdn/nzz035.0R36-04-19.
7. Hoffmann, T.C.; Glasziou, P.P.; Boutron, I.; Milne, R.; Perera, R.; Moher, D.; Altman, D.G.; Barbour, V.; Macdonald, H.; Johnston, M., et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ* **2014**, *348*, g1687, doi:10.1136/bmj.g1687.
8. Schulz, K.F.; Altman, D.G.; Moher, D.; Group, C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* **2010**, *340*, c332, doi:10.1136/bmj.c332.
9. Chan, A.W.; Tetzlaff, J.M.; Gotzsche, P.C.; Altman, D.G.; Mann, H.; Berlin, J.A.; Dickersin, K.; Hrobjartsson, A.; Schulz, K.F.; Parulekar, W.R., et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ* **2013**, *346*, e7586, doi:10.1136/bmj.e7586.
10. Le, D.T.; Weibert, R.T.; Sevilla, B.K.; Donnelly, K.J.; Rapaport, S.I. The international normalized ratio (INR) for monitoring warfarin therapy: reliability and relation to other monitoring methods. *Ann. Intern. Med.* **1994**, *120*, 552-558, doi:10.7326/0003-4819-120-7-199404010-00004.
11. White, H.D.; Gruber, M.; Feyzi, J.; Kaatz, S.; Tse, H.F.; Husted, S.; Albers, G.W. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch. Intern. Med.* **2007**, *167*, 239-245, doi:10.1001/archinte.167.3.239.
12. Park, Y.K.; Lee, M.J.; Kim, J.H.; Lee, J.S.; Park, R.W.; Kim, G.M.; Chung, C.S.; Lee, K.H.; Kim, J.S.; Lee, S.Y., et al. Genetic and non-genetic factors affecting the quality of anticoagulation control and vascular events in atrial fibrillation. *J. Stroke. Cerebrovasc. Dis.* **2017**, *26*, 1383-1390, doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.02.022.

13. Apostolakis, S.; Sullivan, R.M.; Olshansky, B.; Lip, G.Y.H. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score. *Chest* **2013**, *144*, 1555-1563, doi:10.1378/chest.13-0054.
14. Sconce, E.; Khan, T.; Mason, J.; Noble, F.; Wynne, H.; Kamali, F. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb. Haemost.* **2005**, *93*, 872-875, doi:10.1160/TH04-12-0773.
15. Kim, K.H.; Choi, W.S.; Lee, J.H.; Lee, H.; Yang, D.H.; Chae, S.C. Relationship between dietary vitamin K intake and the stability of anticoagulation effect in patients taking long-term warfarin. *Thromb. Haemost.* **2010**, *104*, 755-759, doi:10.1160/TH10-04-0257.
16. Reese, A.M.; Farnett, L.E.; Lyons, R.M.; Patel, B.; Morgan, L.; Bussey, H.I. Low-dose vitamin K to augment anticoagulation control. *Pharmacotherapy* **2005**, *25*, 1746-1751, doi:10.1592/phco.2005.25.12.1746.
17. Sconce, E.; Avery, P.; Wynne, H.; Kamali, F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood* **2007**, *109*, 2419-2423, doi:10.1182/blood-2006-09-049262.
18. Boonyawat, K.; Wang, L.; Lazo-Langner, A.; Kovacs, M.J.; Yeo, E.; Schnurr, T.; Schulman, S.; Crowther, M.A. The effect of low-dose oral vitamin K supplementation on INR stability in patients receiving warfarin. A randomised trial. *Thromb. Haemost.* **2016**, *116*, 480-485, doi:10.1160/TH16-04-0320.
19. de Assis, M.C.; Rabelo, E.R.; Avila, C.W.; Polanczyk, C.A.; Rohde, L.E. Improved oral anticoagulation after a dietary vitamin K-guided strategy: a randomized controlled trial. *Circulation* **2009**, *120*, 1115-1122, 1113 p following 1122, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.849208.
20. Kim, J.; Parish, A.L. Polypharmacy and medication management in older adults. *Nurs. Clin. North. Am.* **2017**, *52*, 457-468, doi:10.1016/j.cnur.2017.04.007.
21. Booth, S.L. Roles for vitamin K beyond coagulation. *Annu. Rev. Nutr.* **2009**, *29*, 89-110, doi:10.1146/annurev-nutr-080508-141217.

22. Institute of Medicine. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*; National Academies Press: Washington, DC, USA, 2001.
23. Booth, S.L. Vitamin K: Food composition and dietary intakes. *Food. Nutr. Res.* **2012**, *56*, doi:10.3402/fnr.v56i0.5505.
24. Damon, M.; Zhang, N.Z.; Haytowitz, D.B.; Booth, S.L. Phylloquinone (vitamin K1) content of vegetables. *J. Food. Compos. Anal.* **2005**, *18*, 751-758, doi:10.1016/j.jfca.2004.07.004.
25. Health Canada. Canadian nutrient file. Available online: www.healthcanada.gc.ca/cnf (accessed on 20.12.2022).
26. Harshman, S.G.; Finnan, E.G.; Barger, K.J.; Bailey, R.L.; Haytowitz, D.B.; Gilhooly, C.H.; Booth, S.L. Vegetables and mixed dishes are top contributors to phylloquinone intake in US adults: Data from the 2011-2012 NHANES. *J. Nutr.* **2017**, *147*, 1308-1313, doi:10.3945/jn.117.248179.
27. Duggan, P.; Cashman, K.D.; Flynn, A.; Bolton-Smith, C.; Kiely, M. Phylloquinone (vitamin K1) intakes and food sources in 18-64-year-old Irish adults. *Br. J. Nutr.* **2004**, *92*, 151-158, doi:10.1079/BJN20041157.
28. Thane, C.W.; Paul, A.A.; Bates, C.J.; Bolton-Smith, C.; Prentice, A.; Shearer, M.J. Intake and sources of phylloquinone (vitamin K1): Variation with socio-demographic and lifestyle factors in a national sample of British elderly people. *Br. J. Nutr.* **2002**, *87*, 605-613, doi:10.1079/BJNBJN2002583.
29. Thane, C.W.; Bolton-Smith, C.; Coward, W.A. Comparative dietary intake and sources of phylloquinone (vitamin K1) among British adults in 1986-7 and 2000-1. *Br. J. Nutr.* **2006**, *96*, 1105-1115, doi:10.1017/bjn20061971.
30. Hayes, A.; Hennessy, A.; Walton, J.; McNulty, B.A.; Lucey, A.J.; Kiely, M.; Flynn, A.; Cashman, K.D. Phylloquinone intakes and food sources and vitamin K status in a nationally representative sample of Irish adults. *J. Nutr.* **2016**, *146*, 2274-2280, doi:10.3945/jn.116.239137.
31. Polsky, J.Y.; Garriguet, D. Change in vegetable and fruit consumption in Canada between 2004 and 2015. *Health. Rep.* **2020**, *31*, 3-12, doi:10.25318/82-003-x202000400001-eng.

32. Presse, N.; Potvin, S.; Bertrand, B.; Calvo, M.S.; Ferland, G. Phylloquinone content of herbs, spices and seasonings. *J. Food. Compos. Anal.* **2015**, *41*, 15-20, doi:10.1016/j.jfca.2014.12.020.
33. Peterson, J.W.; Muzzey, K.L.; Haytowitz, D.; Exler, J.; Lemar, L.; Booth, S.L. Phylloquinone (vitamin K1) and dihydrophylloquinone content of fats and oils. *J. Am. Oil. Chem. Soc.* **2002**, *79*, 641-646, doi:10.1007/s11746-002-0537-z.
34. Ferland, G.; Sadowski, J.A. Vitamin K1 (phylloquinone) content of edible oils: Effects of heating and light exposure. *J. Agric. Food. Chem.* **1992**, *40*, 1869-1873.
35. Ammerman, A.S.; Lindquist, C.H.; Lohr, K.N.; Hersey, J. The efficacy of behavioral interventions to modify dietary fat and fruit and vegetable intake: A review of the evidence. *Prev. Med.* **2002**, *35*, 25-41, doi:10.1006/pmed.2002.1028.
36. United States Department of Agriculture - Foreign Agricultural Service. Oilseeds: World markets and trade. Available online: <https://apps.fas.usda.gov/psdonline/circulars/oilseeds.pdf> (accessed on 29.09.2021).
37. United States Department of Agriculture - Foreign Agricultural Service. Canada: Oilseeds and products annual. Available online: https://apps.fas.usda.gov/newgainapi/api/report/downloadreportbyfilename?filename=Oilseeds%20and%20Products%20Annual_Ottawa_Canada_3-12-2019.pdf (accessed on 29.09.2021).
38. Presse, N.; Kergoat, M.J.; Ferland, G. High usual dietary vitamin K intake is associated with low relative variability in vitamin K intake: implications for anticoagulant therapy. *Br. J. Haematol.* **2011**, *153*, 129-130, doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08537.x.
39. European Food Safety Authority. Food composition data. Available online: <https://www.efsa.europa.eu/en/data-report/food-composition-data> (accessed on 17.11.2021).
40. Ferland, G.; Sadowski, J.A. Vitamin K1 (phylloquinone) content of green vegetables: Effects of plant maturation and geographical growth location. *J. Agric. Food. Chem.* **1992**, *40*, 1874-1877.

41. Harshman, S.G.; Shea, M.K. The role of vitamin K in chronic aging diseases: Inflammation, cardiovascular disease, and osteoarthritis. *Curr. Nutr. Rep.* **2016**, *5*, 90-98, doi:10.1007/s13668-016-0162-x.
42. Alisi, L.; Cao, R.; De Angelis, C.; Cafolla, A.; Caramia, F.; Cartocci, G.; Librando, A.; Fiorelli, M. The relationships between vitamin K and cognition: A review of current evidence. *Front. Neurol.* **2019**, *10*, 239, doi:10.3389/fneur.2019.00239.

Supplementary Materials

Green vegetables

Leafy greens

Spinach



Wash them just before using. Rinse them in running cold water. Do not soak.
Freezing: Fresh spinach can be frozen if they are fresh. Blanch 2 to 5 minutes depending on the size. They soften when you defrost them. It is better to add spinach in your dishes while still frozen.

Swiss chard



Stalks can be white, red or yellow. The more colourful the sweeter.
Cooking: Cook the stalks first and add the leaves at the end of cooking. The stalks can be cooked like celery or asparagus and the leaves like spinach. Swiss chard can also be eaten raw in your salads.
Freezing: Blanch leaves for 2 minutes. Keep in the freezer for many months. The texture will be altered.

Cabbages

Green cabbage



Keep in a plastic perforated bag in the vegetable container in the refrigerator; they will last for many weeks.
Cooking: Cook rapidly, sautéed in a pan, or very slowly, steamed.

Collards



It has a bitter taste but less so than Kale.
Keep unwashed in the refrigerator, in a plastic perforated bag with a humid paper towel around them; they will keep for many days.
Cooking: blanching before adding them to your recipes will make them taste milder.

Lettuces

Loose leaf



Green to red, or both. Slightly taste of hazelnut. To revitalize lettuce, immerge in warm water and then in ice cold water.
Cooking: Usually eaten raw, lettuce can also make excellent soup. Add them at the end of cooking, then puréed.

Arugula



Lightly spicy with a touch of bitterness.
Keep in the refrigerator, wrapped in a paper or a wet cloth.
Cooking: You can cook it like spinach. You can steam arugula or add to a soup recipes. Eaten raw, they make excellent salads.

Green veggies

Broccoli



Freezing: Blanch the broccoli 2 to 3 minutes. Drain and cool off. Put in a freezing bag. Preserve in the freezer up to a year.
Cooking: The stems need to be cooked longer than the head. Peel the stem if too fibrous. Cook the broccoli as steam, pan fried or microwave. Cook it just for a few minutes until it is crisp.

Asparagus



Keep wrapped with a damp cloth in a place in the refrigerator in a plastic perforated bag for a maximum of 3 days.
Cooking: Cook them in water, steamed or in the microwave. They are ready when they are tender but still firm. The small ones take 2 to 3 minutes and the bigger one from 5 to 8 minutes.

Fats

Fats to consume

Vegetable oils



Canola oil



Olive oil

Margarines and mayonnaises made from these oils



Herbs

Fresh herbs



Coriander
(cilantro)



Basil



Parsley
(curly leaf)



Oregano



Chive



Mint



Dill



Parsley
(flat leaf)

Keep wrapped in a humid paper towel in a plastic bag in the refrigerator for a few days. Wash just before using.

Put fresh herbs instead of dried herbs in your recipes by tripling the quantity.

Finely chopped your herbs will give more flavour to your foods.

Cooking: Excessive cooking and boiling is not recommended. It will affect its flavour and color.

Freezing: Fresh herbs can easily be frozen chopped or in their natural form. Wash and spin-dry the herbs. Put in a plastic bag.

Freeze chopped herbs in ice cube tray with water. Remove from the ice tray once frozen and store in a freezer bag.

Herbs can also be pulsed in a food processor with olive oil until blended. Put the paste in ice cube tray in the freezer.

Add olive oil to covert the paste. Remove from the ice tray once frozen and store in a freezer bag.

Dried herbs

Choose whole or chopped dried herbs, the ground form loses its flavour and perfume more rapidly.

One tablespoon (15 ml) of fresh herbs can be replaced by one teaspoon (5 ml) of dried herbs or ¼ teaspoon (1-2 ml) of ground herbs.

Keep dried herbs in an airtight container away from light and heat. Used preferably opaque glass bottle.



Figure S1 : Food facts sheets example.

2. Article 2

Vitamin K1 supplementation to improve cognition of patients with coronary heart disease: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial

Par Crystèle Hogue, Louis Bherer, Daniel Gagnon, Marie-Claude Guertin,

Anil Nigam et Guylaine Ferland

Article qui sera soumis au périodique *Nutrition Journal*

Contribution personnelle

J'ai contribué à toutes les étapes de cette étude. J'ai participé au développement de l'étude, à la création des documents liés à l'étude (protocole, formulaire d'information et de consentement, questionnaires de collecte de données) et à la soumission du projet aux comités scientifique et d'éthique. J'ai également été en charge de l'implantation du projet et de la coordination de tous les membres de recherche impliqués dans l'étude, du recrutement des participants, de la planification et de la réalisation des visites de recherche ainsi que de la collecte de données. Concernant la rédaction du présent article, j'ai effectué la revue de littérature, j'ai identifié le journal pour la publication et j'ai rédigé le manuscrit.

Vitamin K1 supplementation to improve cognition of patients with coronary heart disease: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial

Crystèle Hogue¹, Louis Bherer^{2,3}, Daniel Gagnon^{3,4}, Marie-Claude Guertin⁵, Anil Nigam^{2,3} et
Guylaine Ferland^{1,3}

¹ Department of Nutrition, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

² Department of Medicine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

³ Research Center, Montreal Heart Institute, Montreal, Quebec, Canada

⁴ School of Kinesiology and Exercise Science, University of Montreal, Quebec, Canada

⁵ Montreal Health Innovations Coordination Center, Montreal, Quebec, Canada

Word count: 4073 words (text), 316 words (abstract).

Keywords: Vitamin K, phylloquinone, supplementation, cognition, coronary heart disease, study protocol, randomized controlled pilot trial.

Abstract

Background: Cardiovascular diseases can significantly impact cognitive functions during aging. Coronary heart disease (CHD) has been specifically associated with cognitive decline and dementia, and this cognitive impairment is largely explained by the underlying vascular damage. Atherosclerosis, a central contributor to CHD, has been associated with chronic cerebral hypoperfusion. Moreover, arterial stiffness, a marker of cardiovascular disease, is an independent predictor of poor cognitive performance. Discovered for its role in coagulation, it is now recognized that vitamin K has important actions in the vascular and nervous systems. Vitamin K contributes to the biological activation of a family of proteins, many of which are involved in vascular health (e.g., anti-calcification) and brain function (e.g., cell survival, myelination). Based on its varied physiological actions, vitamin K has the potential to mitigate the detrimental effects of CHD in brain.

Methods: Here we describe the protocol for a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial assessing the impact of a 0.5 mg per day of phylloquinone (VK1) supplementation on cognitive performances and key-vascular functions in adults with stable CHD. This project uses a two-group design that comprises a VK1 supplemented group (n=20) and a placebo-controlled group (n=20). Participants' cognitive functions will be assessed using a neuropsychological test battery at the beginning and end of study and will include measures of global cognition, episodic memory, executive functions, and processing speed. Similarly, vascular assessment i.e., peripheral endothelial function and central arterial stiffness, will be performed at the beginning and end of the intervention. Dietary, physical and biochemical assessments will also be carried each month of the trial.

Discussion: Maintaining cognitive function as we age is central to leading an independent and fulfilling life. Vitamin K may mitigate the detrimental effects of CHD in brain. This project will provide preliminary assessment of the effect of a VK1 supplementation on cognition in adults with stable CHD, and serve to plan future full-scale studies in this population.

Background

Cardiovascular diseases (CVD) affect a significant number of Canadians. Currently, an estimated 3.5 million Canadians are living with heart disease or the effects of a stroke [1]. Cognitive functions deteriorate naturally with age, but a larger body of evidence suggests that CVD might accelerate cognitive problems in old age (i.e., learning, memory), and dementia. Several longitudinal studies have associated CVD, such as coronary heart disease (CHD), the most prevalent CVD, with cognitive decline and dementia [2-4]. The presence of vascular risk factors, such as hypertension and hypercholesterolemia, have also been specifically associated with an elevated risk of dementia [5], while good management of these factors between the ages of 45 and 64 is associated with better cognitive performance and reduced cognitive decline 20 years later [6]. Recent work has provided evidence for CHD's contribution to cognitive decline. Atherosclerosis, a central contributor to CHD pathophysiology, has a deleterious effect on the microvascular circulation and represents a major risk factor for chronic cerebral hypoperfusion [7]. Reduced cerebral perfusion can lead to hypoxia of the brain cells and impair cognition [8]. Arterial stiffness, a marker of CVD, has also been linked to cognitive decline as it is associated with increased blood pressure [9]. An increase in blood pressure is detrimental to the vascular system and can lead to brain damage such as structural changes [10]. This vascular remodeling, which initially protect the brain from increased pressure, becomes deleterious in the long term as it leads to loss of vessel reactivity and microvascular ischemia. In a recent meta-analysis of 38 studies, arterial stiffness was an independent predictor of poor cognitive performance [11].

Nutrition is essential for vascular and brain health at all stages of life, and it is now well established that nutrients and diet can alter the course of diseases, such as CHD [12]. Historically discovered for its role in blood coagulation, vitamin K (VK) has recently emerged as an important nutrient for the vasculature and brain function. A lipid-soluble vitamin, VK occurs naturally in two forms i.e., phylloquinone and menaquinones. Phylloquinone (VK1), synthesized in plants, represents the main source of dietary VK in the Western world. Phylloquinone is found in highest concentrations in green leafy vegetables (e.g., Swiss chard, spinach, broccoli) and soybean and canola oils, although non negligible amounts can also be found in olive oil, pistachio nuts, avocado and herbs [13]. Current dietary recommendations for VK in Canada and the United States are 120 and 90 µg

per day for adult males and females, respectively. It should be stressed that VK1, including in its supplemental form, has no known toxicity even when large amounts are administered [14].

As a unique cofactor to the γ -glutamyl carboxylase enzyme, VK contributes to the biological activation of a family of proteins [vitamin K-dependent proteins (VKDP)] many of which are involved in vascular health (e.g., anti-calcification) and brain function (e.g., cell survival, myelination) [15]. Vitamin K is also involved in the synthesis of sphingolipids, a family of lipids highly present in brain cell membranes which, in addition to their structural functions, have key cell actions [16]. Recent studies also point to protective roles for the K vitamers against oxidative stress and inflammatory processes [17], two phenomena associated with CHD [18] and cognitive decline [19]. In recent years, studies in rodents and humans demonstrated the role of VK status on cognition. In different groups of elderly participants, high VK status, as demonstrated by elevated blood concentration or dietary intakes of VK1, was associated with better performance in global cognition [20, 21], memory [22], verbal fluency [23], processing speed [24], and a reduced prevalence of subjective memory impairment [25]. Studies also point to a role for VK in CVD, especially in CHD, where higher VK1 intakes were associated with lower CHD incidence [26] and vascular calcification [27]. Based on its varied physiological actions, VK1 clearly has the potential to mitigate the detrimental effects of CHD in brain. However, to the best of our knowledge, no studies have yet focused on the protective role of VK1 on cognition in patients with CHD. In light of this, we propose to conduct a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled study to obtain preliminary assessment of the effect of a VK1 supplementation on cognition in adults with stable CHD.

Methods

Study objectives and hypothesis

The primary objective of the trial is to determine the effect of a VK1 supplementation on cognition in adults with stable CHD. The secondary objective is to determine whether VK1 supplementation

also benefit vascular function. It is hypothesized that the proposed VK1 supplementation will improve both cognitive performances and components of vascular function.

Study design

This manuscript uses the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) 2013 guidelines [28] to ensure the completeness of the reporting.

This project is a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial using a two-group design that comprises a VK1 supplemented group [0.5 mg per day of VK1 (n=20)] and a placebo-controlled group (n=20). Participants will include men and women with stable CHD followed at the Montreal Heart Institute (MHI) or at its affiliated Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EPIC) Center in Quebec, Canada.

Subjects

Inclusion criteria

To be included in the study, participants have to meet the following criteria: 1) ≥ 60 years; 2) medically documented CHD i.e., prior myocardial infarction, prior coronary revascularization, angiographic evidence of atherosclerosis or documented myocardial ischemia on myocardial scintigraphy; 3) diet in accordance with Canadian eating habits, and daily dietary intakes of VK1 $< 150 \mu\text{g}$ as measured by a 24-hour recall of usual food intake and pattern; 4) non-consumption of VK supplements or other cognitive aids for the past three months; 5) good French or English understanding; 6) physical exercise not exceeding 2.5 hours per week of moderate to vigorous aerobic activity, as measured by the International Physical Activity Questionnaire – Short form [29]; 7) capacity and willingness to sign informed consent.

Exclusion criteria

Exclusion criteria include: 1) recent acute coronary syndrome or recent coronary revascularization i.e., bypass surgery or percutaneous coronary intervention (< 3 months); 2) known left ventricular dysfunction (left ventricular ejection fraction $< 40\%$) or chronic heart failure; 3) recent modification of medication (< 2 weeks); 4) patient treated with warfarin i.e., Coumadin; 5) cognitive impairment as measured by a telephone version of the Mini Mental State Examination

(MMSE score < 19/23 [30]; 6) diagnosis of depression or uncontrolled anxiety; 7) problem of intestinal absorption (i.e., Crohn disease, short bowel syndrome or coeliac disease, as assessed by the review of medical chart); 8) auditory or vision impairments not properly corrected by glasses or hearing aids.

Recruitment

Participants will be recruited at the Montreal Heart Institute (MHI) and its affiliated Cardiovascular Prevention and Rehabilitation centre (EPIC). Potential participants will be identified by the study cardiologist, who will then refer them to the research team. Patients who show an interest for the study will be contacted by the research coordinator who will confirm their eligibility through a telephone interview and review of their medical chart. Eligible patients will then be scheduled for their baseline visit.

Sample size

Since the purpose of this pilot study is to provide preliminary evidence of the efficacy of an intervention, the significance level will be increased to $\alpha=0.2$ rather than the conventional $\alpha=0.05$ as suggested by Lee *et al* [31]. A sample size of 18 in each group will have 80% power to detect a clinically meaningful difference in means of 1.5 assuming that the common standard deviation is 2.0 using a two-group t-test with a 0.2 two-sided significance level. The standard deviation is based on a paper by Sakurai *et al.* [32] that looked at changes in Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scores in a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-week trial comparing a daily supplementation of matcha (green tea powder that includes VK1 as an active ingredient) to placebo. Both matcha and placebo reported a standard deviation of 2.0 for the change from baseline over the 12-week trial.

Based on prior nutrition studies conducted with this group of patients at our institution [33, 34], attrition rate is expected to be no more than 10%. Twenty patients per group will hence be recruited to compensate for the expected attrition.

Allocation to treatment, randomization and blinding

Participants will be randomized in a 1:1 allocation ratio to the VK1 or placebo group using computer-generated random numbers and sealed opaque randomization envelopes. Randomization will be stratified by sex. Sources of bias will be minimized by having the participants, trial coordinator, research team members, and statistician blinded throughout the study.

Study intervention

Participants will receive a VK1 supplement or a placebo for a period of 12 weeks. The VK1 supplement (DIN00804312) will be given orally at a dose of 0.5 mg per day. Presently in Canada, VK1 is only available as a single supplement in the liquid form (Sandoz Canada, Boucherville, CAN). It is used in hospital settings as an antidote to warfarin treatment, and as a prophylactic measure in the prevention of VK deficiency bleeding in newborns, as recommended by the Canadian Paediatric Society [35].

In the proposed trial, VK1 will be mixed in simple syrup (Laboratoires Atlas, Montreal, CAN) and will be administered in 0.5 ml volumes by way of a single-use 1 mL graduated plastic syringe. The placebo will consist in 0.5 mL of simple syrup devoid of the vitamin and administered in the same way. Vitamin K1 and placebo will be provided in identical opaque containers and will have similar taste given that VK1 will be diluted 10 times in the simple syrup. Vitamin K1 supplements have not been associated with adverse effects (i.e., gastrointestinal discomfort) in past studies [36], supplement and placebo will hence be indistinguishable. Both VK1 supplement and placebo will be prepared by the MHI pharmacy department.

Vitamin K1 or placebo and syringes supplies will be given to participants three times during the study, in quantities equivalent to one-month treatment. Participants will be asked to take the VK1 or placebo in the morning with food, and to maintain their usual diet, physical activity and body weight during the study intervention. The importance of compliance to the treatment will be emphasized throughout the study. Participants will be encouraged to continue their usual dose and administration schedule of medication, and any changes in their medication throughout the study will be documented.

Adherence

On their follow-up visits, participants will return their VK1 or placebo container and syringes supplies, and volume of liquid remaining in the container will be measured. Treatment compliance will be determined by the percentage of syringes used relative to those allotted during the 12-week trial; participants using $\geq 80\%$ of the syringes will be deemed adherent to treatment.

Modification

Modifications to the protocol (e.g., changes to eligibility criteria, outcomes, analyses) will require the submission of a formal amendment that must be approved by the institution's Ethics Committee before implementation.

Certain conditions may force the research team to exclude a participant during the study. This would happen if a participant had to start a warfarin treatment, developed an unstable cardiac condition or a new medical condition that would prevent him or her from attending visits (e.g., bone fracture), was not compliant (not attending study visits or not taking the supplement/placebo), or voluntarily withdrew from the study.

Outcomes

The primary outcomes are the changes between beginning (T0) and end of study (T12) in scores of global cognition (MoCA), episodic memory, executive functions and speed of processing, measured by a neuropsychological test battery. The secondary outcomes are changes between T0 and T12 in vascular components, specifically peripheral endothelial function and central arterial stiffness.

Data collection

Study timeline

The study timetable and assessment timepoints are presented in Figure 1. Data will be collected, and assessment performed at four in-person visits, namely at baseline (T0), T4, T8, and T12. Specifically, at T0, participants will be invited to read and sign the consent form with the study

coordinator, after which a fasting blood draw will be obtained, body weight and height measured, and vascular assessment performed. Participants will then be invited to eat breakfast. Upon their return, participants will undergo an interview that will include the following data: basic socio-demographics (age, sex, gender, education) and medical/health information case report form (CRF), diet assessment (24-hour diet recall and food frequency questionnaire specifically validated for VK1) [37], physical activity scale for the elderly questionnaire (PASE) [38]. Finally, participants will undergo neuropsychological assessment. At this time, participants will also be instructed on how to accurately draw 0.5 ml of the VK1 or placebo from the opaque container using the graduated syringe and will be provided with their first monthly supply of syringes and VK1 or placebo container.

T4 and T8 visits will be monitoring visits where participants will return their used syringes and VK1 or placebo containers and pick up their new monthly supply. A fasting blood draw will be obtained, and data collected will include diet (24-hour diet recall), physical activity (PASE) and information about treatment progress including compliance, acceptance and adverse effects (CRF). End of study data collection (T12) will be as at baseline except for consent form and socio-demographics data and will include information about treatment progress (CRF).

Three telephone follow-ups will be conducted at Week 2, 6, and 10 of the trial. These follow-ups will serve to ensure that the intervention is going well, to document any changes in participants' medical condition, and to verify that they are not reporting any adverse effects from taking the supplement. This will also be an opportunity to answer participants' questions and confirm their next appointment.

	STUDY PERIOD						
	Intervention phase						End of study
TIMEPOINT	T0	T2	T4	T6	T8	T10	T12
ENROLLMENT:							
Informed consent	X						
INTERVENTIONS:							
Vitamin K1	←—————→						
Placebo	←—————→						
ASSESSMENTS:							
Neuropsychological assessment	X						X
Vascular assessment	X						X
Blood draw	X		X		X		X
24-hour diet recall	X		X		X		X
Food frequency questionnaire for vitamin K1	X						X
Physical activity scale for the elderly	X		X		X		X
Case report form	X		X		X		X
Anthropometrics	X						X
Telephone call		X		X		X	

Figure 1. Schedule of enrolment, interventions, and assessments

Neuropsychological assessment

All cognitive tests will be administered by a neuropsychologist or a trained research assistant at T0 and T12 of study. General cognitive function will be tested using the Montreal Cognitive

Assessment (MoCA) [39]. In addition, three components of cognition known to be affected in CHD namely, executive functions, processing speed and episodic memory, will be assessed with a comprehensive neuropsychological assessment, including both paper-pencil tests and computerized tasks, from which composite z-scores will be calculated. These different composite z-scores will first be computed by grouping tests and sub-scores that conceptually assess the same cognitive functions (mean of z-scores of different tests and scores). In a second step, internal consistency among each composite z-score will be verified with Cronbach's alphas as done previously ($\alpha > 0.7$) [40].

The neuropsychological assessment will include the following paper-pencil tests that will be administered in a fixed order: Rey auditory verbal learning test [41], Coding from the Wechsler Adult Intelligence Scale-4th Edition (WAIS-IV) (psychomotor speed), Stroop test from the Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS) battery (executive functions), Digit span (short term and working memory) [42], Trail making test A and B (executive functions), Phonological and semantic fluency from the D-KEFS battery [Letters P, T, L (60 seconds maximum); Categories: animals, men's names (60 seconds maximum); Switching between naming fruit and furniture (60 seconds maximum)] [42], and Similarities subtest from the WAIS-IV [43]. These tests are validated and normalized for an older adult population [41, 44, 45]. In addition, participants will complete tablet-based executive function tasks i.e., dual-task (divided attention) and n-back (working memory and updating).

Vascular assessment

Vascular testing will be conducted at T0 and T12 and will include peripheral endothelial function and central arterial stiffness. All these measures have been linked to cognitive function.

Peripheral endothelial function will be quantified noninvasively by measuring brachial artery flow-mediated dilation (FMD) in response to 5 minutes of forearm occlusion. Brachial artery blood velocity and diameter will be measured continuously by high-resolution ultrasound (uSmart3300, Terason) with a linear array transducer (5-12 MHz).

Edge detection software (FMD studio, Quipu srl) will independently determine peak diameter and shear rate. FMD will be quantified as the percentage change in peak diameter from pre-occlusion.

Values will be adjusted for baseline diameter and the shear stimulus, according to current guidelines [46]. A recent systematic review pointed out the association between FMD and cognition, where impaired FMD was associated with poorer scores on executive function tests [47]. To confirm that the change in FMD is dependent on improved endothelial function, we will assess endothelium-independent dilation by measuring the change in brachial artery diameter in response to a sublingual dose of 0.4 mg of nitroglycerin according to current guidelines [46].

Central arterial stiffness will be assessed by measuring the carotid-femoral pulse-wave velocity (cfPWV) according to current guidelines [48]. Specifically, the pulse wave will be recorded continuously and simultaneously over the carotid and femoral arteries by surface tonometers (Millar Inc.). The transit time of the pulse wave from the carotid to the femoral artery will be determined from the foot of the pulse waves. The distance between the two measurement sites will be calculated as follows: (supra-sternal notch - femoral recording site) - (supra-sternal notch - carotid recording site). In older adults at risk of cognitive decline, increased arterial stiffness, measured by cfPWV, was associated with poorer scores on executive function tests [49].

Blood analysis

Fasting blood draws will be obtained each month of the trial (T0, T4, T8, T12) for assessment of VK status and other related analysis. Vitamin K status will be based on plasma VK1 concentrations by high-performance liquid chromatography as previously described [22]. As VK1 reflects recent intakes, it will also serve as an indicator of compliance to the intervention. Given that VK1 in blood is mostly carried by triglyceride-rich lipoproteins and, to a lesser extent, by the low (LDL) and high (HDL)-density lipoprotein fractions [50], serum triglycerides, total cholesterol, LDL-cholesterol and HDL-cholesterol will be determined by standard procedures for better data interpretation. Assessment of VK status will also include longer-term indicators namely, the VKDP matrix-gla protein and osteocalcin (both carboxylated and uncarboxylated forms) using ELISA kits (osteocalcin: Takara Bio USA Inc; matrix-gla protein: IDS-iSYS Specialty Immunoassay System, Inter Medico, ON).

Statistical analysis

The analyses will be conducted only once, at the end of the study when all participants have completed the trial. Study variables will be presented by treatment group. Mean, standard deviation, median and interquartile range will be used to describe continuous variables whereas frequencies and percentages will be used to describe categorical variables. Analyses will be based on intention-to-treat (i.e., all randomized patients according to group assigned by randomization). Given the pilot nature of this trial, the statistical analysis will focus on providing confidence intervals for the differences between groups rather than on formal hypothesis testing.

The estimate of the difference between groups in changes from baseline, along with confidence intervals, will be obtained at each visit using the following models. For assessments at multiple visits (T0, T4, T8, T12), unadjusted model will use a repeated measures ANCOVA with change from baseline as the dependent variable and including treatment, visit and treatment-by-visit interaction, as well as baseline MoCA and baseline MoCA-by-visit interaction. An unstructured covariance structure will be used to model the within-patient errors, and the Kenward-Roger approximation will be used to estimate the denominator degrees of freedom. The estimate of the difference between groups in change from baseline, along with 95% confidence interval, will be provided at each visit. The adjusted model will be the same as above but with the addition of age and sex as factors. For assessments at T0 and T12 only, unadjusted model will use an ANCOVA with change from baseline as the dependent variable and including treatment as a factor, as well as baseline MoCA as a covariate. The adjusted model will be the same as above but with the addition of age and sex as factors.

For the primary endpoint, the confidence intervals will be interpreted with regards to the clinically meaningful difference of 1.5, and whether the intervals cross zero. In this pilot study, without adequate power at the conventional $\alpha=0.05$, we will investigate confidence intervals at different levels (95%, 90%, 85%, 80%, 75%) to help inform our decision making. For the other efficacy endpoints, estimates of the difference between groups will be presented with 95% confidence intervals. Analysis will be conducted using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 25.0, statistical package (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Adverse outcomes

Throughout the study, the research team will be available (i.e., Email, text messages, phone) to answer queries and address any problem participants may face. All non-medical issues will be reported to the nominated principal investigator within 24 hours, and should a medical condition require immediate attention, they will promptly be communicated to the physician on the team.

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the local Ethics Committee on the 19th of December 2021 (Research and Technology Development Ethics Committee of the Montreal Heart Institute, Canada, protocol number 2022-3025), and will be conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Written informed consent will be obtained from all subjects involved in the study.

Confidentiality

Vitamin K1 and placebo will be administered in a blinded manner in order that neither the participants nor the research team will be informed of the allocation. All hard copies of consent forms and data will be stored in locked filing cabinets and all electronic information will be protected with a password. Subjects' identity will be anonymized, and all personal information will be kept under strict confidentiality.

Discussion

Heart disease, particularly CHD, is the most prevalent CVD, having affected 1 in 12 people in Canada in 2020 [51]. People with CVD are at increased risk of cognitive decline and dementia as they age. It is now known that VK1 has beneficial effects on the vascular system, and can modulate cognition, particularly in older individuals. Based on its actions, VK1 has the potential to mitigate the adverse effects of CHD on the brain. However, to our knowledge, no study has yet evaluated the protective role of VK1 on cognition in CHD patients. This article provides the rationale and methodology of a 12-week randomized placebo-controlled pilot study that will

assess the impact of a VK1 supplement on cognition and key vascular functions in stable CHD patients.

Beneficial effects of VK1 on cognition have been demonstrated in several human studies. When considering status, a study of 320 older men and women free of cognitive impairment showed that higher VK1 concentrations were associated with better verbal episodic memory [22]. In centenarians, blood VK1 was also positively correlated with several cognitive measures, such as global cognition and verbal fluency [23]. Similarly, in 325 participants of the Rush Memory and Aging Project, higher plasma VK1 was associated with better cognitive function, slower cognitive decline, and better cognitive diagnosis [52]. In a study conducted in a group of older Irish adults, VK status and dietary VK1 intake were predictors of better overall cognition [21]. Similarly, in a group of adults aged ≥ 65 years, participants with higher dietary VK intakes showed better global cognition and behaviour compared to those with lower VK intakes [20]. When investigated in 2524 individuals aged ≥ 60 years from the NHANES study (2011-2014), participants with higher VK intakes had a reduced risk of poorer performance on learning, verbal fluency, and processing speed tests compared to those with lower VK intakes [24]. Of particular interest to the present protocol are the results from the multicenter PREDIMED-Plus study, conducted in 5533 elderly at high cardiovascular risk. Specifically, participants who significantly increased their VK intakes over two years had nearly half the risk of developing cognitive impairment compared to those who decreased their VK intakes [53]. In line with these findings, a recent report points to lower dietary intakes of VK1 in patients with CVD. When investigated in 60 chronic stroke survivors, 82% did not meet the dietary reference intake for VK [54].

Our study has several strengths including its strong and rigorous methodological design. Another strength lies in its investigation of numerous cognitive domains using robust validated tests. The study also has some limitations, notably its small sample size and the fact that participants will be recruited from a single site limiting generalizability of the results. Nonetheless, data from this pilot trial will provide preliminary evidence of the efficacy of the VK1 intervention on cognition, and generate useful information on components of vascular function. Results from this pilot study will be used to plan the full-scale study.

Acknowledgments

None

Funding Disclosure

This research is funded by the Canadian Institutes of Health Research (grant number PJT-480669).

Conflict of Interest Disclosure

The authors reported no conflicts of interest.

References

1. Heart and Stroke Foundation of Canada. A sense of urgency 2022 [cited 19 December 2022]. Available from: <http://www.heartandstroke.com>.
2. Stefanidis KB, Askew CD, Greaves K, Summers MJ. The effect of non-stroke cardiovascular disease states on risk for cognitive decline and dementia: a systematic and meta-analytic review. *Neuropsychol Rev*. 2018;28(1):1-15.
3. Liang X, Huang Y, Han X. Associations between coronary heart disease and risk of cognitive impairment: a meta-analysis. *Brain Behav*. 2021;11(5):e02108.
4. Deckers K, Schievink SHJ, Rodriquez MMF, van Oostenbrugge RJ, van Boxtel MPJ, Verhey FRJ, et al. Coronary heart disease and risk for cognitive impairment or dementia: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184244.
5. Leszek J, Mikhaylenko EV, Belousov DM, Koutsouraki E, Szczechowiak K, Kobusiak-Prokopowicz M, et al. The links between cardiovascular diseases and Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(2):152-69.
6. Gonzalez HM, Tarraf W, Harrison K, Windham BG, Tingle J, Alonso A, et al. Midlife cardiovascular health and 20-year cognitive decline: atherosclerosis risk in communities study results. *Alzheimers Dement*. 2018;14(5):579-89.
7. Wang Y, Meng R, Liu G, Cao C, Chen F, Jin K, et al. Intracranial atherosclerotic disease. *Neurobiol Dis*. 2019;124:118-32.

8. Yu W, Li Y, Hu J, Wu J, Huang Y. A study on the pathogenesis of vascular cognitive impairment and dementia: the chronic cerebral hypoperfusion hypothesis. *J Clin Med*. 2022;11(16).
9. Safar ME. Arterial stiffness as a risk factor for clinical hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(2):97-105.
10. Baradaran H, Sarrami AH, Gupta A. Asymptomatic carotid disease and cognitive impairment: what is the evidence? *Front Neurol*. 2021;12:741500.
11. Alvarez-Bueno C, Cunha PG, Martinez-Vizcaino V, Pozuelo-Carrascosa DP, Visier-Alfonso ME, Jimenez-Lopez E, et al. Arterial stiffness and cognition among adults: a systematic review and meta-analysis of observational and longitudinal studies. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(5):e014621.
12. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(10):1376-414.
13. Health Canada. The canadian nutrient file 2015 [cited 11 January 2022. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/healthy-eating/nutrient-data/canadian-nutrient-file-about-us.html>.
14. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, DC 2001.
15. Ferland G. Vitamin K and brain function. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(8):849-55.
16. Olsen ASB, Faergeman NJ. Sphingolipids: membrane microdomains in brain development, function and neurological diseases. *Open Biol*. 2017;7(5).
17. Ferland G. Vitamin K and the nervous system: an overview of its actions. *Adv Nutr*. 2012;3(2):204-12.
18. Shao C, Wang J, Tian J, Tang YD. Coronary artery disease: from mechanism to clinical practice. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1177:1-36.
19. Wang X, Wang W, Li L, Perry G, Lee HG, Zhu X. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(8):1240-7.

20. Chouet J, Ferland G, Feart C, Rolland Y, Presse N, Boucher K, et al. Dietary vitamin K intake is associated with cognition and behaviour among geriatric patients: the CLIP study. *Nutrients*. 2015;7(8):6739-50.
21. Kiely A, Ferland G, Ouliass B, O'Toole PW, Purtill H, O'Connor EM. Vitamin K status and inflammation are associated with cognition in older Irish adults. *Nutr Neurosci*. 2020;23(8):591-9.
22. Presse N, Belleville S, Gaudreau P, Greenwood CE, Kergoat MJ, Morais JA, et al. Vitamin K status and cognitive function in healthy older adults. *Neurobiol Aging*. 2013;34(12):2777-83.
23. Tanprasertsuk J, Ferland G, Johnson MA, Poon LW, Scott TM, Barbey AK, et al. Concentrations of circulating phylloquinone, but not cerebral menaquinone-4, are positively correlated with a wide range of cognitive measures: exploratory findings in centenarians. *J Nutr*. 2020;150(1):82-90.
24. Wang A, Zhao M, Luo J, Zhang T, Zhang D. Association of dietary vitamin K intake with cognition in the elderly. *Front Nutr*. 2022;9:900887.
25. Soutif-Veillon A, Ferland G, Rolland Y, Presse N, Boucher K, Feart C, et al. Increased dietary vitamin K intake is associated with less severe subjective memory complaint among older adults. *Maturitas*. 2016;93:131-6.
26. Chen HG, Sheng LT, Zhang YB, Cao AL, Lai YW, Kunutsor SK, et al. Association of vitamin K with cardiovascular events and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2019;58(6):2191-205.
27. Lees JS, Chapman FA, Witham MD, Jardine AG, Mark PB. Vitamin K status, supplementation and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2019;105(12):938-45.
28. Chan AW, Tetzlaff JM, Gotzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ*. 2013;346:e7586.
29. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381-95.

30. Newkirk LA, Kim JM, Thompson JM, Tinklenberg JR, Yesavage JA, Taylor JL. Validation of a 26-point telephone version of the Mini-Mental State Examination. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2004;17(2):81-7.
31. Lee EC, Whitehead AL, Jacques RM, Julious SA. The statistical interpretation of pilot trials: should significance thresholds be reconsidered? *BMC Med Res Methodol.* 2014;14:41.
32. Sakurai K, Shen C, Ezaki Y, Inamura N, Fukushima Y, Masuoka N, et al. Effects of matcha green tea powder on cognitive functions of community-dwelling elderly individuals. *Nutrients.* 2020;12(12).
33. Trachsel LD, David LP, Gayda M, Henri C, Hayami D, Thorin-Trescases N, et al. The impact of high-intensity interval training on ventricular remodeling in patients with a recent acute myocardial infarction-a randomized training intervention pilot study. *Clin Cardiol.* 2019;42(12):1222-31.
34. Boidin M, Trachsel LD, Nigam A, Juneau M, Tremblay J, Gayda M. Non-linear is not superior to linear aerobic training periodization in coronary heart disease patients. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(16):1691-8.
35. Ng E, Loewy AD. Position statement: guidelines for vitamin K prophylaxis in newborns: a joint statement of the Canadian Paediatric Society and the College of Family Physicians of Canada. *Can Fam Physician.* 2018;64(10):736-9.
36. Shea MK, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Dallal GE, Dawson-Hughes B, Ordovas JM, et al. Vitamin K supplementation and progression of coronary artery calcium in older men and women. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(6):1799-807.
37. 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;109(7):1251-5.
38. Washburn RA, McAuley E, Katula J, Mihalko SL, Boileau RA. The physical activity scale for the elderly (PASE): evidence for validity. *J Clin Epidemiol.* 1999;52(7):643-51.
39. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-9.

40. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. Neuropsychological assessment. 5th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2012.
41. Besnier F, Berube B, Gagnon C, Omland M, Ribeiro PAB, Nigam A, et al. Cardiorespiratory fitness mediates cognitive performance in chronic heart failure patients and heart transplant recipients. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(22).
42. Delis DC, Kaplan E, Kramer JH. Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS): Technical manual. San Antonio, TX. 2001.
43. Weschsler D. WAIS-IV Wechsler Adult Intelligence Scale. 4th ed. San Antonio, TX. 2008.
44. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests. New York, NY: Oxford University Press; 2006.
45. Parks AC, Davis J, Spreser CD, Stroescu I, Ecklund-Johnson E. Validity of in-home teleneuropsychological testing in the wake of COVID-19. *Arch Clin Neuropsychol*. 2021;36(6):887-96.
46. Thijssen DHJ, Bruno RM, van Mil A, Holder SM, Fata F, Greyling A, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J*. 2019;40(30):2534-47.
47. Naiberg MR, Newton DF, Goldstein BI. Flow-mediated dilation and neurocognition: systematic review and future directions. *Psychosom Med*. 2016;78(2):192-207.
48. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698-722.
49. Dixon K, LaMonica H, Duffy SL, Phillips CL, Grunstein RR, Naismith SL, et al. Arterial stiffness relates to executive dysfunction in later life. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2020;27(1):140-51.
50. Shea MK, Benjamin EJ, Dupuis J, Massaro JM, Jacques PF, D'Agostino RB, Sr., et al. Genetic and non-genetic correlates of vitamins K and D. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(4):458-64.
51. Statistics Canada. Leading causes of death, total population, by age group 2020 [cited 10 October 2022]. Available from: https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/en/tv.action?pid=1310039401&request_locale=en.

52. Booth SL, Shea MK, Barger K, Leurgans SE, James BD, Holland TM, et al. Association of vitamin K with cognitive decline and neuropathology in community-dwelling older persons. *Alzheimers Dement.* 2022;8(1):e12255.
53. Camacho-Barcia L, Garcia-Gavilan J, Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Aranda F, Galie S, Corella D, et al. Vitamin K dietary intake is associated with cognitive function in an older adult Mediterranean population. *Age Ageing.* 2022;51(2).
54. Wessinger C, Hafer-Macko C, A SR. Vitamin K intake in chronic stroke: implications for dietary recommendations. *Nutrients.* 2020;12(10).

3. Résultats préliminaires du projet NutriCog

3.1. Données de recrutement

La Figure 5 présente l'organigramme du recrutement et de la participation des sujets de l'étude NutriCog. Durant la phase de recrutement, 50 hommes et femmes coronariens de ≥ 60 ans suivis par l'un des cardiologues contribuant au recrutement (i.e., Dr Anil Nigam et Dr François Simard) ont été identifiés comme participants potentiels. Quarante pour cent des participants potentiels ont été approchés ($n=20$), la majorité ayant été exclue au préalable pour les raisons suivantes : la présence d'une insuffisance cardiaque ou d'une FEVG inférieure à 40 % ($n=12$), la participation en cours à un autre projet de recherche ($n=11$), la modification de la médication dans les deux dernières semaines ($n=4$), la prise de warfarine sodique ($n=2$) et la présence d'une malabsorption intestinale ($n=1$).

L'approche des participants potentiels a consisté en un appel téléphonique visant à présenter l'étude et l'implication des participants. À cette étape, sept patients ont refusé de participer à l'étude soit parce qu'ils n'étaient pas intéressés par celle-ci ($n=3$), qu'ils n'étaient pas disponibles à ce moment pour participer à un projet de recherche ($n=3$) ou qu'ils trouvaient l'étude trop exigeante ($n=1$). À l'inverse si l'étude intéressait les patients, l'appel téléphonique se poursuivait par la complétion d'un questionnaire d'éligibilité selon les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude. Sur les 13 patients ayant complété le questionnaire d'éligibilité, quatre ont été exclus puisqu'ils dépassaient les limites d'activité physique et d'apports alimentaires de K1 selon les critères d'inclusion du protocole. Neuf patients ont donc été éligibles à l'étude. Toutefois, quatre ont décliné de participer compte tenu d'un changement de leur condition de santé ($n=1$), d'un manque d'intérêt ($n=1$) ou d'un manque de disponibilité ($n=2$).

Cinq patients ont donc été invités à une visite préliminaire au Centre ÉPIC durant laquelle le formulaire d'information et de consentement a été présenté et signé. Un participant n'a pas pu débiter l'étude compte tenu d'un changement de sa condition de santé (COVID longue). C'est donc quatre participants qui ont été invités à la visite initiale. Ces quatre personnes ont complété la visite finale 12 semaines plus tard, donc aucun participant n'a abandonné l'étude en cours d'intervention.

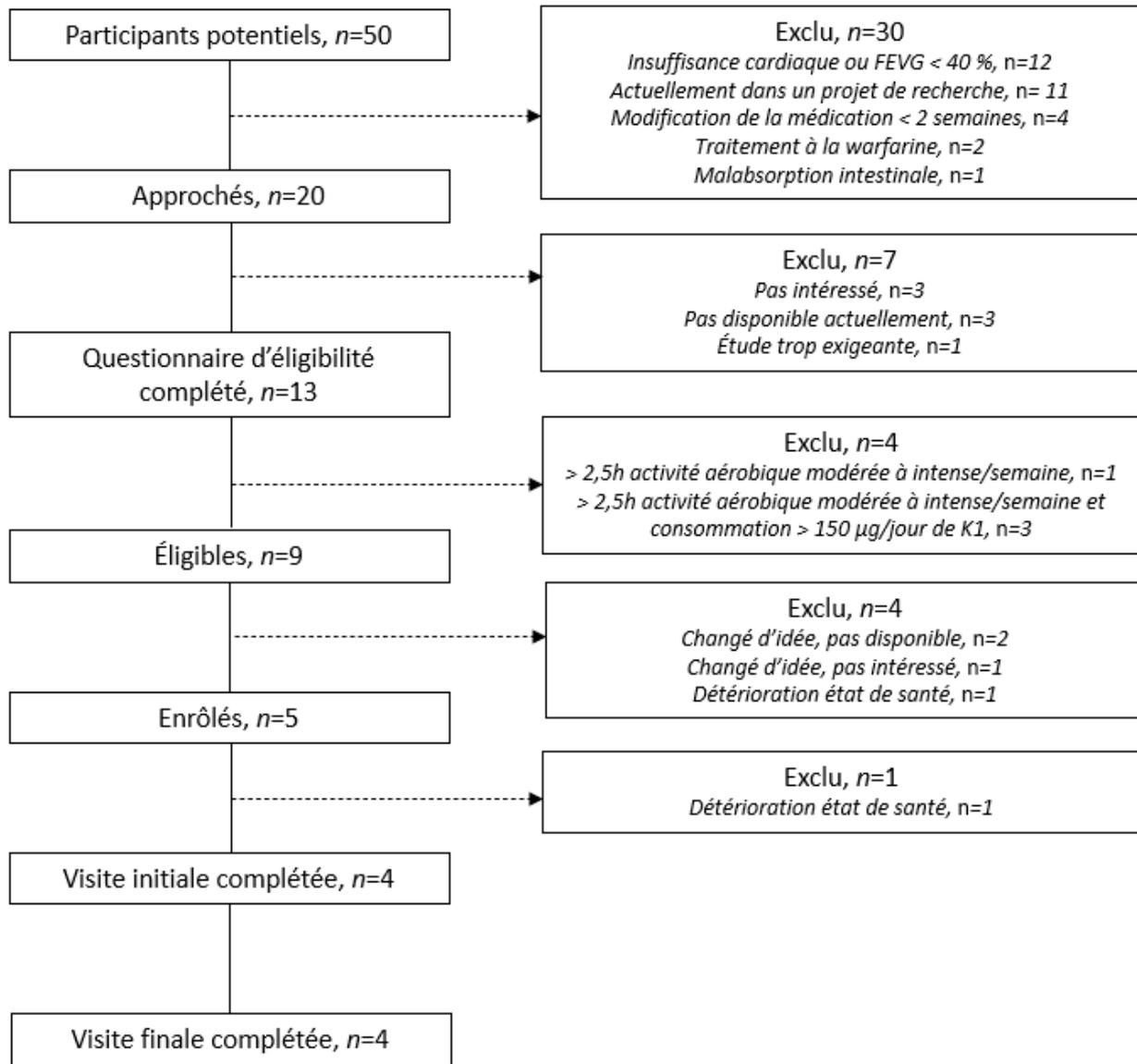


Figure 5. – Organigramme du processus de recrutement et de la participation des sujets de l'étude NutriCog

3.2. Données des participants ayant complété l'étude

3.2.1. Description de la cohorte

Le Tableau 6 présente les caractéristiques sociodémographiques et médicales des quatre participants ayant complété l'étude NutriCog. Ceux-ci avaient en moyenne $78,3 \pm 3,2$ ans, et la totalité était de sexe masculin et s'identifiait comme des hommes. Ils étaient tous d'origine

caucasienne et étaient majoritairement très éduqués puisque 75 % détenaient un diplôme universitaire.

L'indice de masse corporelle (IMC) moyen des participants était de $25,9 \pm 1,6$ kg/m². Aucun participant ne fumait au moment de la collecte de données, mais 50 % d'entre eux avait fumé dans le passé. La moitié des participants consommaient de l'alcool, et parmi ceux-ci, un participant en consommait de manière excessive puisqu'il rapportait plus de 15 consommations d'alcool par semaine (146). La majorité faisait de l'hypertension artérielle, la moitié présentait un diagnostic de diabète de type 2, et la totalité, une dyslipidémie.

Concernant la médication des participants, tous recevaient un médicament de la classe des statines i.e., rosuvastatine, utilisé pour traiter l'hypercholestérolémie. Tous recevaient également un antiagrégant plaquettaire, i.e., acide acétylsalicylique (aspirine) ou clopidogrel. De plus, la majorité prenaient un comprimé pour traiter l'hypertension artérielle et un médicament pour diminuer l'acidité gastrique. Finalement, la moitié des participants recevait un hypoglycémiant oral et la moitié prenait d'autres types de médicaments, tels que des bisphosphonates ou des médicaments pour traiter les symptômes de l'hypertrophie de la prostate. Notons également qu'un participant consommait un supplément de 1000 UI de vitamine D3 ainsi qu'un supplément de glucosamine à chaque jour, et qu'un autre participant prenait un comprimé de 10 000 UI de vitamine D3 par semaine et 500 mg de calcium à chaque deux jours. Les deux autres participants ne consommaient pas de supplément de vitamines ou de minéraux.

Concernant les événements cardiaques, la moitié des participants avaient reçu un ou plusieurs pontages, et le quart avait subi un infarctus du myocarde. De même, le quart avait reçu une angioplastie, et 25 % présentait une ischémie myocardique.

Age, X ± ET	78,3 ± 3,2
Sexe masculin, n (%)	4 (100)
Genre, n (%)	
Homme	4 (100)
Femme	0 (0)
Autre	0 (0)
Origine ethnique, n (%)	
Caucasien	4 (100)
Noir	0 (0)
Asiatique	0 (0)
Autre	0 (0)
Niveau d'éducation, n (%)	
Aucun diplôme	0 (0)
Diplôme d'études secondaires	1 (25)
Diplôme collégial	0 (0)
Diplôme universitaire	3 (75)
Indice de masse corporelle (kg/m ²), X ± ET	25,9 ± 1,6
Tabac actif, n (%)	0 (0)
Tabac passé, n (%)	2 (50)
Consommation d'alcool > 15/semaine, n (%)	1 (25)
Hypertension artérielle, n (%)	3 (75)
Diabète de type 2, n (%)	2 (50)
Dyslipidémie, n (%)	4 (100)
Médication, n (%)	
Antihypertenseur	3 (75)
Statine	4 (100)
Antiplaquettaire	4 (100)
Hypoglycémiant oral	2 (50)
Inhibiteur de la pompe à protons	3 (75)
Autre	2 (50)
Évènements cardiaques, n (%)	
Infarctus du myocarde	1 (25)
Angioplastie	1 (25)
Pontage	2 (50)
Ischémie myocardique	1 (25)

Tableau 6. – Caractéristiques sociodémographiques et médicales des quatre participants ayant complété l'étude NutriCog

3.2.2. Données alimentaires, anthropométriques et d'activité physique

Les données alimentaires collectées dans le cadre du projet NutriCog comprenaient notamment quatre rappels de 24 heures administrés à chaque mois de l'intervention. D'après la moyenne des quatre temps de mesure, les participants ont consommé entre 2090 et 3198 calories par jour. Plus spécifiquement, les apports moyens en glucides, en protéines, et en lipides ont varié de 243 à 445 g/j (46 à 56 % énergie totale), de 66 à 121 g/j (11 à 15 % énergie totale), et de 86 et 92 g/j (26 à 37 % énergie totale), respectivement (Tableau 7).

Participant	T0	T4	T8	T12	X ± ET	% énergie
Énergie (kcal/j)						
NC1-01	2709	2838	3137	4107	3198 ± 632	-
NC1-02	2174	1813	3129	2421	2384 ± 556	-
NC1-03	2128	2269	1741	2221	2090 ± 240	-
NC1-04	2648	2365	2244	2349	2402 ± 173	-
Glucides totaux (g/j)						
NC1-01	365,0	467,5	451,9	494,6	444,8 ± 56,0	56
NC1-02	305,9	265,0	384,6	298,0	313,4 ± 50,7	53
NC1-03	267,6	223,4	216,2	263,0	242,6 ± 26,5	46
NC1-04	356,2	325,3	323,3	329,0	333,5 ± 15,3	56
Protéines (g/j)						
NC1-01	111,8	129,4	92,7	151,2	121,3 ± 25,0	15
NC1-02	67,6	70,6	114,9	85,9	84,8 ± 21,6	14
NC1-03	60,8	65,1	107,5	66,6	75,0 ± 21,8	14
NC1-04	85,2	57,3	62,0	57,4	65,5 ± 13,3	11
Lipides totaux (g/j)						
NC1-01	62,1	36,5	112,3	157,2	92,0 ± 53,7	26
NC1-02	74,7	56,5	128,8	101,2	90,3 ± 31,6	34
NC1-03	83,3	119,8	41,7	98,2	85,8 ± 33,0	37
NC1-04	98,5	95,4	82,1	92,7	92,2 ± 7,1	35

Tableau 7. – Apports quotidiens en énergie et en macronutriments des quatre participants ayant complété l'étude NutriCog tirés des rappels de 24h mensuels

Certains nutriments, en plus de la vitamine K, pourraient être associés à la santé cognitive, tels que les acides gras oméga-3 (147), la vitamine D (148) ainsi que la vitamine E (149). C'est pourquoi nous avons considéré important de mesurer les apports alimentaires de ces nutriments afin d'établir s'ils pourraient représenter des facteurs de confusion. Les apports quotidiens de vitamine K, D, E et acides gras oméga-3 tirés des rappels de 24 heures mensuels sont présentés au Tableau 8. La moyenne des quatre temps de mesure pour chaque participant montre qu'ils ont consommé de 61 à 170 µg de vitamine K par jour. Notons qu'un des participants présentait des apports moyens de K1 \approx 2 fois inférieurs (61 µg/j) de ceux des trois autres participants (120, 159 et 170 µg/j). Concernant leurs apports moyens en vitamine D, ceux-ci ont varié de 1,4 à 10,6 µg par jour pour l'ensemble des participants. De plus, la moyenne des quatre rappels de 24 heures montre que ces derniers ingéraient entre 8,2 et 16,6 mg de vitamine E quotidiennement, et de 0,6 à 2,2 g par jour d'acides gras oméga-3.

Participant	T0	T4	T8	T12	X ± ET
Vitamine K (µg/j)					
NC1-01	134,0	285,2	131,1	83,7	158,5 ± 87,6
NC1-02	56,7	25,6	75,9	85,9	61,0 ± 26,5
NC1-03	136,0	175,8	119,7	247,1	169,7 ± 56,8
NC1-04	61,8	156,1	113,2	149,9	120,3 ± 43,3
Vitamine D (µg/j)					
NC1-01	1,3	5,5	7,7	4,3	4,7 ± 2,7
NC1-02	6,8	6,7	9,4	6,6	7,4 ± 1,4
NC1-03	0,5	1,4	1,6	2,1	1,4 ± 0,7
NC1-04	4,4	12,7	13,7	11,6	10,6 ± 4,2
Vitamine E (mg/j)					
NC1-01	14,3	13,7	17,1	21,3	16,6 ± 3,5
NC1-02	3,5	2,4	11,0	15,8	8,2 ± 6,4
NC1-03	10,7	13,5	5,2	10,5	10,0 ± 3,5
NC1-04	5,6	10,7	11,0	11,7	9,8 ± 2,8
Acides gras oméga-3 (g/j)					
NC1-01	0,4	0,2	0,9	0,9	0,6 ± 0,4
NC1-02	0,6	0,8	1,6	2,5	1,4 ± 0,9
NC1-03	0,6	2,9	0,4	0,6	1,1 ± 1,2
NC1-04	0,9	3,7	1,8	2,4	2,2 ± 1,2

Tableau 8. – Apports quotidiens de vitamine K, D, E et oméga-3 des quatre participants ayant complété l'étude NutriCog tirés des rappels de 24h mensuels

Les apports de vitamine K ont également été mesurés au début (T0) et à la fin de l'intervention (T12) à l'aide d'un questionnaire de fréquence alimentaire. Le FFQ-VK utilisé a l'avantage d'avoir été spécifiquement validé pour la vitamine K et pour une population âgée (144), telle que celle recrutée dans l'étude NutriCog. Les questionnaires de fréquence alimentaires sont utiles pour avoir une vision globale des habitudes alimentaires à plus long terme, alors que les rappels de 24 heures sont des indicateurs ponctuels plus précis pour estimer les apports en nutriments (150). La complémentarité de ces deux méthodes assure l'exhaustivité des résultats relatifs aux apports alimentaires des participants. Les données alimentaires tirées des FFQ-VK sont présentées à la

Figure 6. Les apports quotidiens des participants ont varié de 21 (minimum) à 705 (maximum) μg . Plus spécifiquement, les apports d'un participant ont augmenté de 12 %, passant de 628 $\mu\text{g}/\text{j}$ au début de l'intervention à 705 $\mu\text{g}/\text{j}$ au terme de l'étude. Ce participant a consommé davantage de K1 comparativement aux trois autres participants. La consommation de K1 d'un autre participant s'est avérée \approx 2 fois inférieure à T12 comparativement à T0. En effet, ses apports ont varié de 316 à 159 $\mu\text{g}/\text{j}$ au début et à la fin de l'intervention, respectivement. Les deux autres participants ont, de manière générale, présenté de plus faibles apports quotidiens de K1. Un participant a consommé 119 $\mu\text{g}/\text{j}$ (visite initiale) et 88 $\mu\text{g}/\text{j}$ (visite finale), ce qui correspond à une diminution de 26 %. Enfin, les apports du quatrième participant ont été quatre fois plus élevés à T12 par rapport à T0. Ses apports ont varié de 21 à 80 $\mu\text{g}/\text{j}$ au début et à la fin de l'intervention, respectivement.

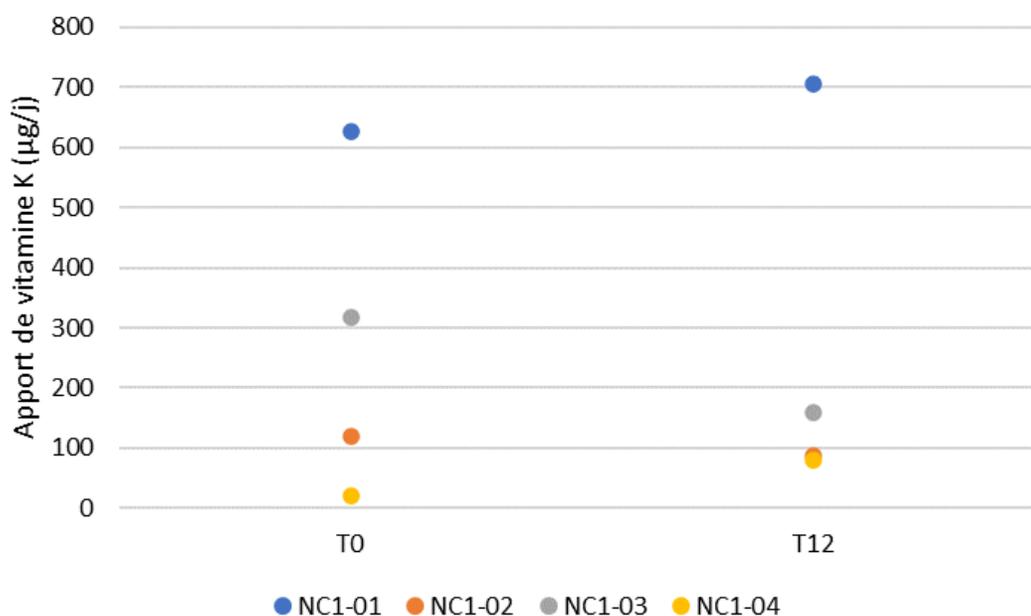


Figure 6. – Apports de vitamine K ($\mu\text{g}/\text{j}$) tirés des questionnaires de fréquence alimentaire pour la vitamine K au début et à la fin de l'intervention ($n=4$)

Concernant les données anthropométriques, la Figure 7 montre l'évolution du poids des participants au début et à la fin de l'intervention. Il est possible d'observer que le poids de tous les participants au terme de l'étude était similaire à leur poids au début de l'intervention. En effet, le poids d'un participant a diminué de 0,2 %, allant de 85,4 kg au début de l'intervention à 85,2

kg à la fin de celle-ci. Un autre participant pesait 70,7 kg à la visite initiale et 70,0 kg à la visite finale, ce qui représente une diminution de 1,0 % de son poids de départ. Le poids d'un autre participant est passé de 64,3 à 65,4 kg de T0 à T12, respectivement, correspondant à une augmentation de 1,7 %. Enfin, le poids du quatrième participant a diminué de 0,2 %, variant de 63,8 kg à la visite initiale à 63,6 kg à la visite finale.

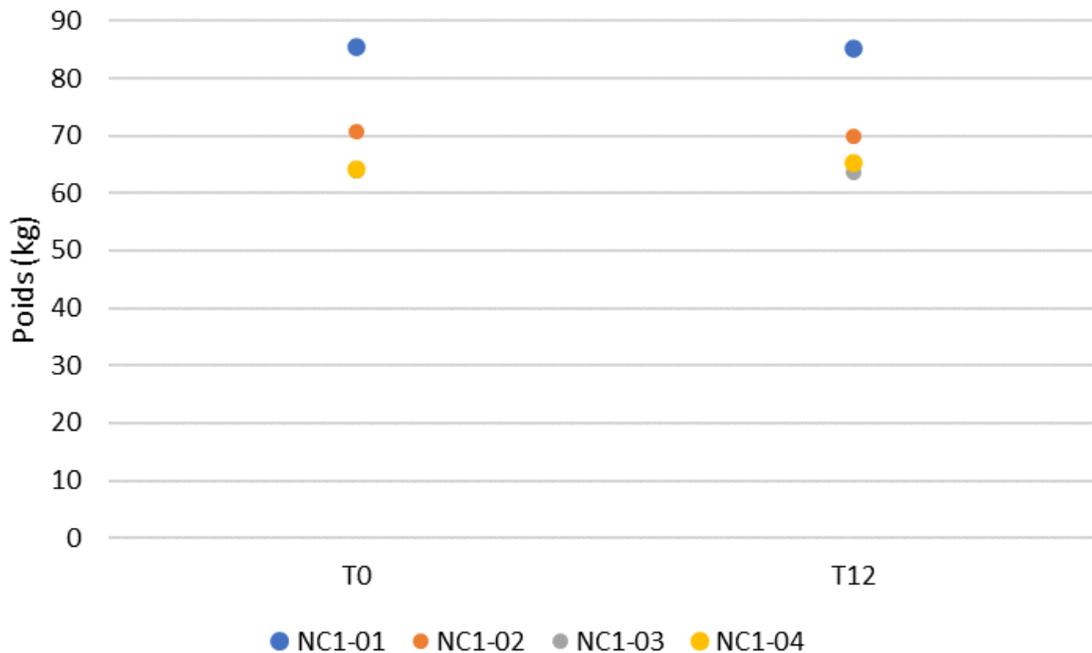


Figure 7. – Poids des quatre participants mesuré au début et à la fin de l'intervention

L'activité physique a été mesurée mensuellement à l'aide du questionnaire PASE. Ce questionnaire, spécifiquement validé pour la population âgée (145), comprend 12 questions relatives à différents types d'activité physique effectués dans les sept derniers jours. Les questions sont pondérées pour obtenir un score pouvant aller de 0 à ≥ 400 , un score élevé indiquant un niveau d'activité physique plus important. Il n'existe pas de valeurs seuils pour catégoriser les personnes selon leur score d'activité physique. Certaines études vont stratifier les scores en terciles, un score entre 0 et 40 représentant un faible niveau d'activité physique, un score entre 41 et 90 correspondant à un niveau d'activité léger et un score > 90 représentant un niveau d'activité physique modéré à élevé (151-153). Dans l'étude de validation du questionnaire PASE, les participants atteints d'une MCV présentaient un score moyen de 96 ± 86 , lequel était

significativement plus faible comparativement au score moyen des participants sans MCV (134 ± 68) (145). La Figure 8 présente les scores du PASE aux quatre temps de mesure pour chaque participant. Ces derniers ont présenté des scores variant entre 55 et 219. Il est possible de constater que le niveau d'activité physique s'est généralement bien maintenu dans le temps pour l'ensemble des participants. Par ailleurs, un des participants était plus actif que les trois autres, avec des scores variant entre 169 et 219, comparativement à 55 et 114 pour ceux des trois autres participants.

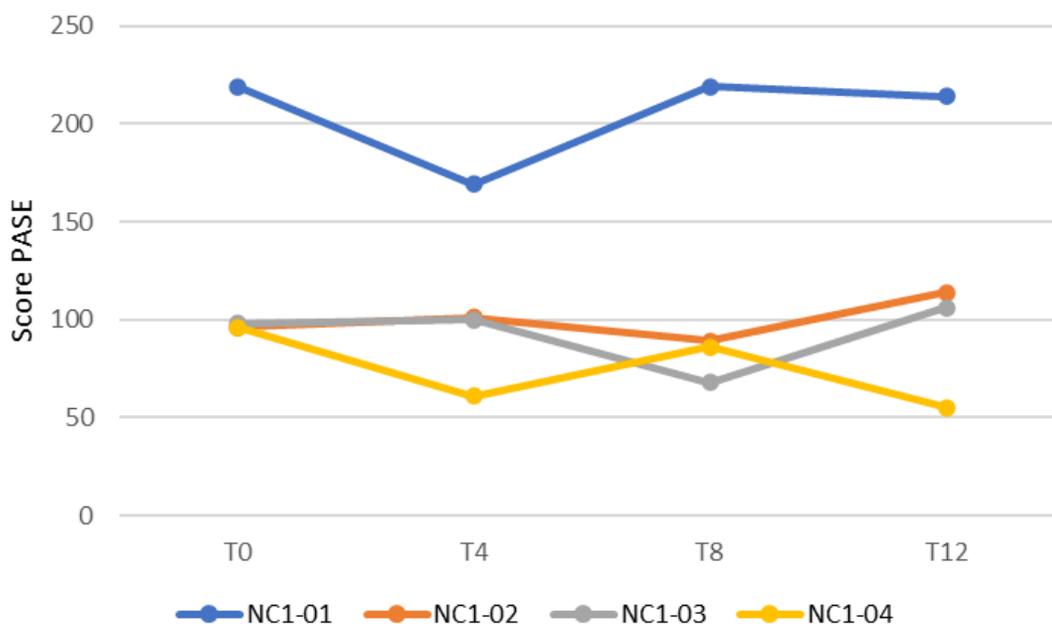


Figure 8. – Scores d'activité physique tirés du questionnaire PASE à chaque mois de l'intervention pour les quatre participants

3.2.3. Données biochimiques

Le profil glucidique et lipidique des participants à chaque mois de l'étude est détaillé au Tableau 9. La moyenne des valeurs collectées aux quatre prises de sang pour chaque participant montre qu'ils ont présenté une glycémie à jeun entre 4,8 et 6,7 mmol/L. Les valeurs de glucose élevées d'un des participants (NC1-02) peut s'expliquer par le fait que durant l'étude, son médecin a tenté de le sevrer d'un hypoglycémiant oral. Voyant que la glycémie s'élevait au-dessus des valeurs de référence, le médecin a recommandé la reprise de l'hypoglycémiant, ce qui a abaissé sa glycémie

à T12. Les valeurs de glycémie à jeun des participants diabétiques (NC1-02 et NC1-03) sont plus élevées que celles des participants non-diabétiques (NC1-01 et NC1-04). Par ailleurs, les concentrations sanguines d'insuline se sont situées en moyenne entre 44 et 125 pmol/L pour l'ensemble des participants. Notons, qu'un participant (NC1-03) a présenté des valeurs d'insuline plus élevées que les trois autres participants.

Concernant le profil lipidique, la moyenne des quatre temps de mesure montre que le taux de triglycérides des participants a varié de 0,84 à 1,60 mmol/L. De plus, ils ont présenté des niveaux de cholestérol total moyen variant entre 3,05 et 4,05 mmol/L. Enfin, les taux de cholestérol-HDL se sont situés entre 1,27 et 1,98 mmol/L, et ceux de cholestérol-LDL, entre 1,36 et 1,94 mmol/L.

Participant	T0	T4	T8	T12	X ± ET
Glucose (mmol/L)					
NC1-01	5,9	6,6	5,9	6,6	6,3 ± 0,4
NC1-02	6,2	7,3	7,7	5,7	6,7 ± 0,9
NC1-03	6,2	6,5	7,3	6,6	6,7 ± 0,5
NC1-04	4,7	5,0	4,7	4,7	4,8 ± 0,2
Insuline (pmol/L)					
NC1-01	50	56	40	71	54 ± 13
NC1-02	48	58	66	60	58 ± 7
NC1-03	105	73	179	142	125 ± 46
NC1-04	34	56	44	41	44 ± 9
Triglycérides (mmol/L)					
NC1-01	0,74	0,82	0,83	1,22	0,90 ± 0,22
NC1-02	0,81	0,95	0,89	1,04	0,92 ± 0,10
NC1-03	1,30	1,59	1,34	2,18	1,60 ± 0,41
NC1-04	1,22	0,77	0,88	0,50	0,84 ± 0,30
Cholestérol total (mmol/L)					
NC1-01	3,89	4,03	3,94	4,32	4,05 ± 0,19
NC1-02	3,00	3,10	3,38	3,21	3,17 ± 0,16
NC1-03	3,04	3,08	2,91	3,17	3,05 ± 0,11
NC1-04	3,31	3,82	3,86	3,33	3,58 ± 0,30
Cholestérol-HDL (mmol/L)					
NC1-01	1,78	1,90	1,82	1,86	1,84 ± 0,05
NC1-02	1,58	1,74	1,96	1,69	1,74 ± 0,16
NC1-03	1,24	1,29	1,36	1,20	1,27 ± 0,07
NC1-04	1,77	2,16	1,92	2,06	1,98 ± 0,17
Cholestérol-LDL (mmol/L)					
NC1-01	1,93	1,94	1,72	2,17	1,94 ± 0,18
NC1-02	1,35	1,26	1,31	1,52	1,36 ± 0,11
NC1-03	1,57	1,44	1,28	1,60	1,47 ± 0,15
NC1-04	1,36	1,51	1,62	1,21	1,43 ± 0,18

Tableau 9. – Profil glucidique et lipidique des participants (n=4) tiré des quatre prises de sang (T0, T4, T8, T12)

3.2.4. Adhérence et appréciation des participants à l'intervention, et effets indésirables rapportés par les participants

L'adhérence des participants à l'intervention a été mesurée par le décompte des seringues usagées par rapport à celles distribuées. Les participants ayant utilisé ≥ 80 % des seringues reçues ont été considérés adhérents à l'intervention. Le Tableau 10 montre que tous les participants ont été adhérents puisqu'ils ont utilisé de 93 à 100 % des seringues distribuées. Le nombre d'oublis au cours de l'intervention a varié de zéro à six pour l'ensemble des participants.

Participant	Nombre de seringues utilisées	Nombre de seringues distribuées selon le nombre de jours d'intervention	Nombre d'oublis	% de seringues utilisées
NC1-01	78	84	6	93
NC1-02	84	85	1	99
NC1-03	86	84	0	100
NC1-04	80	84	4	95

Tableau 10. – Adhérence des quatre participants ayant complété l'étude NutriCog mesurée par le décompte des seringues usagées sur les 12 semaines d'intervention

Les participants ont été interrogés à chaque visite mensuelle relativement à la survenue et au nombre d'oublis de prise du supplément/placebo. D'après les données recueillies, un seul participant a rapporté avoir eu un oubli durant les 12 semaines d'intervention. Notons également qu'aucun participant n'a abandonné l'étude et que tous se sont présentés à toutes les visites au centre de recherche, en plus de compléter tous les suivis téléphoniques.

Comme l'appréciation des participants à l'intervention peut influencer l'adhérence et la rétention de ces derniers dans l'étude, cette variable a été mesurée par le biais de questions posées par l'interviewer lors des visites. L'appréciation a été évaluée par trois aspects, soit l'appréciation du goût du supplément/placebo, l'appréciation du format liquide et la facilité à intégrer la prise du supplément/placebo à leur routine. L'appréciation du goût et du format liquide a été mesurée sur une échelle de 1 à 5, 1 représentant la plus faible appréciation i.e., « pas aimé du tout » et 5 étant la plus élevée i.e., « beaucoup aimé ». De même, l'intégration à la routine a été quantifiée sur une échelle de 1 à 5, 1 représentant « pas du tout facile » et 5 étant « très facile ».

La Figure 9 montre qu'au terme de l'étude, les participants ont tous « beaucoup aimé » le goût du supplément/placebo. En effet, des commentaires sur l'appréciation de l'intervention ont été recueillis auprès des participants, et de manière générale, ceux-ci ont trouvé que le supplément/placebo avait un goût sucré ou très sucré. Ils ont aussi, majoritairement, « beaucoup aimé » le format liquide du supplément/placebo (75 %), bien qu'un participant ait attribué la note de 1. En effet, trois participants ont trouvé que le format liquide était agréable, alors qu'un participant a trouvé cela fastidieux et plus compliqué à prendre qu'un comprimé. Enfin, tous les participants ont trouvé « très facile » d'inclure la prise du supplément/placebo à leur routine. Cela s'explique, entre autres, par le fait que certains d'entre eux ont intégré le supplément/placebo à leur prise matinale de médicaments, en plaçant le supplément/placebo dans leur pharmacie. D'autres ont élaboré des techniques pour éviter d'oublier de prendre leur dose quotidienne, telles que de garder les seringues à la vue sur le comptoir de leur cuisine, d'inscrire un crochet sur leur calendrier lorsque la dose était prise, ou de garder le supplément/placebo dans leur armoire à café afin de préparer la seringue en même temps que leur café matinal.

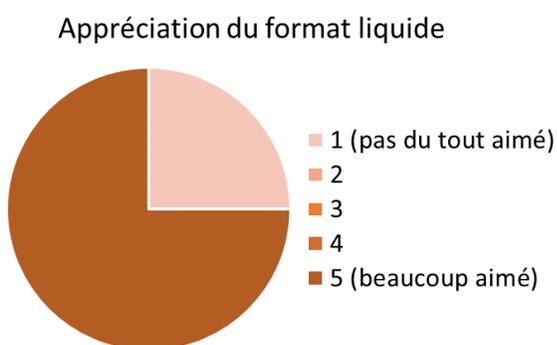


Figure 9. – Appréciation de l'intervention rapportée par les quatre participants au terme de l'étude NutriCog

La présence d'effets indésirables a été questionnée à plusieurs moments au cours de l'étude, notamment lors de chaque visite (T0, T4, T8, T12) ainsi que lors des suivis téléphoniques (T2, T6, T10). Aucun participant n'a rapporté ressentir d'effets indésirables, sauf un. Celui-ci a rapporté de très faibles nausées à deux moments de l'étude, lorsqu'il a consommé le supplément/placebo à jeun sans avoir déjeuné directement par la suite.

Chapitre 5 – Discussion

1. Retour sur les résultats

1.1. Projet WIN

Le premier objectif de mon projet de maîtrise a été de décrire l'intervention nutritionnelle développée dans le cadre du projet WIN, laquelle visait à augmenter les apports quotidiens de K1. Le premier article inclus dans ce mémoire présente cette intervention en suivant la structure du guide TIDieR afin d'assurer l'exhaustivité du rapport. Cette stratégie alimentaire offre aux patients traités à la warfarine de nouvelles possibilités d'améliorer leur traitement et leur qualité de vie, tout en réduisant les complications liées à une anticoagulation excessive ou insuffisante.

1.2. Projet NutriCog

Les deuxième et troisième objectifs de mon projet de maîtrise ont été de développer et d'implanter une étude pilote visant à étudier l'impact d'un supplément de K1 sur la cognition chez des patients coronariens stables. Le deuxième article du mémoire présente le protocole de cette étude. Les données relatives au recrutement et les résultats préliminaires des participants ayant terminé l'intervention montrent également que l'étude a été implantée avec succès au Centre ÉPIC de l'ICM.

Cette étude servira à obtenir une évaluation préliminaire des bénéfices associés à la supplémentation de K1 sur la cognition et à recueillir des preuves suffisantes justifiant la planification d'une étude de plus grande envergure. Les résultats permettront d'acquérir une meilleure connaissance des paramètres qui sont sensibles à la K1 au sein de cette population. Dans une optique plus générale, le but de cette thématique de recherche est d'offrir aux patients coronariens une prise en charge plus spécifique afin d'agir en prévention du déclin cognitif.

Dans le projet NutriCog, la teneur du supplément de K1 (i.e., 500 µg/jour) correspond à la quantité retrouvée dans ≈ 125 mL de chou frisé ou d'épinards cuits (43), ce qui représente une portion tout à fait atteignable par l'alimentation. Toutefois, rappelons que la biodisponibilité de la vitamine K sous forme de suppléments et d'aliments n'est pas la même (cf. section 1.3.2.). Il serait

donc prématuré d'affirmer qu'une quantité de vitamine K contenue dans des légumes verts aurait les mêmes bénéfices au niveau de la cognition, si tel est le cas, que ceux observés avec une teneur similaire sous forme de supplément.

1.2.1. Résultats attendus concernant les mesures cognitives et vasculaires

Il est possible de discuter des résultats attendus du projet NutriCog en regard des fonctions cognitives et des mesures vasculaires en réponse à la supplémentation de K1. Il est prévu que le groupe supplémenté présentera de meilleures performances au niveau de la cognition globale. En effet, dans une étude de 2015, des participants âgés ayant des apports alimentaires de K1 équivalant à ce qui est utilisé dans le projet NutriCog ont présenté un score moyen significativement plus élevé au test de cognition globale i.e., le MMSE (score de $22,0 \pm 5,7$), comparativement au score des participants ayant des apports alimentaires plus faibles (score de $19,9 \pm 6,2$) (11). Le MMSE est un test couramment utilisé pour évaluer la cognition globale et le risque de démence (154). Le score maximal est de 30 points. De plus, ce test indique l'absence d'atteinte cognitive lorsque le score se situe entre 27 et 30, la présence de trouble cognitif léger lorsque le score se situe entre 21 et 26, de trouble modéré lorsque le score est entre 10 et 20, et de trouble sévère lorsque le score est inférieur à 10 (155). Dans l'étude NutriCog, le test choisi pour évaluer la cognition globale est le MoCA (156). Ce dernier a été conçu pour détecter les dysfonctions cognitives légères. Il est donc plus sensible et possède une meilleure précision pour différencier les atteintes cognitives légères de l'absence de trouble cognitif (157), ce qui le rend plus adapté aux participants du projet NutriCog qui sont dépourvus de trouble cognitif. Le score maximal du MoCA est de 30 points. Ce test indique l'absence de trouble cognitif lorsque le score se situe entre 26 et 30, la présence de trouble cognitif léger lorsque le score est entre 18 et 25, de trouble modéré lorsqu'il est entre 10 et 17, et de trouble sévère lorsque le score est inférieur à 10.

Il est également attendu que les participants recevant la vitamine K présentent de meilleures performances aux tests de mémoire. En effet, il a été démontré, chez des individus âgés sans dysfonction cognitive, que les participants ayant une concentration sérique de K1 supérieure obtenaient de meilleurs résultats au test de mémoire épisodique verbale. L'amélioration était de

l'ordre de 6 à 8 % lorsque le taux de vitamine K passait de 0,27 à 1,06 nmol/L, et de 6 à 8 % supplémentaire lorsque le niveau sanguin atteignait 5,33 nmol/L (13). Dans le projet NutriCog, il est prévu que la vitamine K1 plasmatique va augmenter considérablement dans le groupe recevant la supplémentation de K1. Dans une étude ayant examiné l'impact d'un supplément de 500 µg de K1 durant 28 jours, la K1 plasmatique des participants est passée de 1,19 nmol/L au début de l'étude à 2,29 nmol/L à la fin de la période de supplémentation (60). Comme l'étude de Truong *et al.* a utilisé la même teneur de supplément que l'étude NutriCog, il serait réaliste de s'attendre à une augmentation similaire de la K1 plasmatique.

Une autre hypothèse concernant le projet NutriCog est l'amélioration des fonctions exécutives chez les participants du groupe expérimental. Les fonctions exécutives semblent être particulièrement sensibles à l'atteinte vasculaire. Dans une revue systématique publiée en 2016, une atteinte vasculaire, démontrée par une fonction endothéliale altérée, a été associée à de moins bonnes performances au niveau des tâches exécutives (158). De plus, chez des participants âgés à risque de troubles cognitifs, une rigidité artérielle plus importante a été associée à de moins bonnes performances aux tests mesurant les fonctions exécutives (159). Des études réalisées chez l'animal ont montré que la K1 s'avérait bénéfique en regard de la rigidité artérielle. Chez des souris athérosclérotiques ayant reçu une diète riche en K1 durant 10 mois, la rigidité artérielle a été significativement inférieure à celle des souris ayant reçu une diète faible en K1. Les souris ayant consommé la diète riche en K1 ont aussi présenté de meilleures habiletés cognitives, mesurées par le test de la piscine de Morris (124). De plus, une étude chez le rat a montré que des apports élevés de K1 pouvaient renverser la rigidité artérielle induite par la warfarine (125).

En somme, compte tenu des actions directes de la K1 sur le cerveau et de ses actions bénéfiques sur le système vasculaire, il est attendu que les participants du projet NutriCog recevant la supplémentation de K1 montrent de meilleures performances au niveau des tests neuropsychologiques mesurant la cognition globale, la mémoire et les fonctions exécutives, comparativement aux participants du groupe contrôle.

1.2.2. Caractéristiques initiales des participants

Concernant les données préliminaires du projet NutriCog présentées à la section 3 des résultats, les caractéristiques initiales des participants montrent que la totalité était de sexe masculin et s'identifiait comme des hommes. Notons ici que le sexe (masculin, féminin) est évalué ainsi que le genre (homme, femme, non-binaire, etc.). Ceci est important puisque les personnes de sexe masculin et féminin ne sont pas touchées de manière similaire par les MCV. En effet, les personnes de sexe masculin sont deux fois plus susceptibles de subir un infarctus du myocarde que les personnes de sexe féminin. De plus, les personnes de sexe masculin recevant un diagnostic de maladie du cœur ont en moyenne dix ans de moins (55-64 ans) que les personnes de sexe féminin (65-74 ans) (78). Bien qu'il soit habituellement plus facile de recruter des femmes dans les études faisant intervenir la nutrition, la situation est inversée dans le cas des populations avec MCV, où un bassin d'hommes est plus important. C'est pourquoi, afin d'éliminer un potentiel effet du sexe sur les résultats du projet NutriCog, les participants sont stratifiés en fonction de leur sexe dans chaque groupe. Par ailleurs, le genre est aussi une caractéristique importante à considérer. En effet, les personnes s'identifiant comme des hommes semblent moins bien adhérentes à leur médication (160).

Les caractéristiques initiales des participants montrent la distribution de leur diagnostic cardiaque. Certains participants ont reçu un pontage alors que d'autres ont subi un infarctus, une angioplastie, ou présentait une ischémie myocardique. Afin de diminuer la variabilité du profil des participants, nous avons choisi de recruter des personnes coronariennes spécifiquement. En effet, il a été démontré que le déclin des fonctions cognitives varie en fonction du diagnostic cardiovasculaire. Une étude a évalué la cognition globale de 80 participants le long du continuum des MCV à l'aide du test MoCA. Les participants ont été répartis en quatre groupes selon leur diagnostic cardiovasculaire. Ceux du groupe considéré comme ayant un faible risque cardiovasculaire présentaient moins de deux facteurs de risque parmi les suivants : hypertension artérielle, diabète mellitus, dyslipidémie, tabagisme et obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Les participants du groupe à haut risque cardiovasculaire devaient présenter minimalement deux de ces facteurs de risque. Les participants atteints de MC étaient considérés comme un groupe à un stade plus avancé sur le continuum des MCV que les deux groupes précédents. Les participants les plus

sévèrement touchés par les MCV étaient ceux du groupe atteint d'insuffisance cardiaque. Les résultats obtenus ont montré que le score total du MoCA chez les personnes ayant un faible risque cardiovasculaire était le plus élevé, soit 27,59/30. Le score des participants à haut risque cardiovasculaire était de 26,65, et celui des participants atteints de MC était de 25,78. Le score des personnes atteintes d'insuffisance cardiaque était le plus faible, soit 24,92 (161).

De même, il a été choisi de recruter des patients coronariens stables, c'est-à-dire que la phase aiguë de leur historique cardiaque (i.e., date de l'infarctus, du pontage ou de l'angioplastie) doit remonter à ≥ 3 mois. Cette décision repose sur le fait que les fonctions cognitives peuvent être altérées à la suite d'un événement cardiaque aigu. Par exemple, une méta-analyse récente rassemblant les données de 91 829 patients ayant subi un pontage cardiaque a montré que la prévalence de troubles cognitifs préopératoires était de 19 % et s'élevait à 43 % post-opération. Dans les 4 à 6 mois suivant la chirurgie, la prévalence était réduite à 19 % (162). Afin d'évaluer spécifiquement l'impact de la vitamine K sur la cognition, il importe donc de limiter, dans la mesure du possible, les facteurs externes pouvant influencer les fonctions cognitives.

Le niveau d'éducation est une caractéristique importante à considérer lors d'études de la cognition. En effet, le niveau d'éducation est positivement corrélé aux fonctions cognitives, et est associé à un risque plus faible de développer des troubles cognitifs au cours de l'âge (163). Dans l'étude NutriCog, les participants étaient majoritairement très éduqués puisque 75% étaient détenteurs d'un diplôme universitaire. Il serait donc possible de s'attendre à de meilleures performances cognitives chez la population recrutée jusqu'à présent.

D'autres caractéristiques des participants représentent des facteurs de risque cardiovasculaire, comme le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète de type 2 et l'hypercholestérolémie. Il importe de mesurer ces caractéristiques puisque, tel qu'il a été démontré à la section 3.2 de la revue de littérature, la présence de facteurs de risque cardiovasculaire augmente le risque de déclin cognitif. Parmi les participants ayant terminé l'étude NutriCog, aucun ne fumait au moment de la collecte de données, mais 50 % d'entre eux avaient fumé dans le passé. De plus, la majorité était traitée pour l'hypertension artérielle, la moitié présentait un diabète de type 2, et la totalité,

une dyslipidémie. Il est donc possible d'affirmer que ces participants présentaient un risque cardiovasculaire important.

L'obésité fait également partie des facteurs de risque cardiovasculaire. L'indice de masse corporelle est un indicateur simple et largement utilisé en recherche pour classer les populations en fonction de leur poids. L'indice de masse corporelle moyen des participants NutriCog était de 25,9 kg/m². Ceux-ci se classaient donc dans la catégorie « surpoids », puisque cette catégorie réfère à des valeurs d'IMC entre 25,0 et 29,9. Toutefois, tel que mentionné par Santé Canada, l'intervalle normal d'IMC pour les personnes de 65 ans et plus peut s'étendre d'une valeur légèrement supérieure à 18,5 à une valeur dans la catégorie « surpoids » (164). Le poids ne semble donc pas être un facteur ayant pu influencer négativement les résultats de la population recrutée jusqu'à présent. Notons que l'IMC est un indicateur ayant ses limites puisqu'il ne tient pas compte de la masse musculaire ni de la distribution de la masse adipeuse. Or, certains auteurs affirment que ce serait plutôt la distribution de la masse adipeuse dans certaines régions spécifiques du corps qui serait associée aux MCV (165). Le tour de taille pourrait donc être un indicateur complémentaire pertinent à utiliser (166).

1.2.3. Données alimentaires

L'alimentation des participants a été évaluée par le biais de quatre rappels de 24 heures administrés aux visites T0, T4, T8 et T12 de l'étude, ainsi que d'un FFQ validé pour mesurer les apports de K1 administré aux visites T0 et T12. Il a été demandé aux participants de maintenir leur alimentation habituelle durant toute la période d'intervention. Les apports alimentaires ont été évalués à plusieurs moments au cours l'étude afin de suivre leur évolution dans le temps.

D'après la moyenne des apports en macronutriments tirés des quatre rappels de 24 heures, les participants ont, de manière générale, respecté les recommandations de Santé Canada sur l'Étendue des Valeurs Acceptables pour les Macronutriments (ÉVAM). En effet, leurs apports se sont situés dans les intervalles de référence pour les glucides, protéines et lipides, qui sont de 45 à 65 %, de 10 à 35 % et de 20 à 35 % de l'énergie, respectivement (47).

Il importe de mesurer les apports alimentaires des nutriments, en plus de la vitamine K, pouvant être associés à la santé cognitive, tels que les acides gras oméga-3, la vitamine D ainsi que la

vitamine E. Dans le cas du projet NutriCog, la moyenne des quatre rappels de 24 heures pour chaque participant a montré que leurs apports en acides gras oméga-3 ont varié de 0,6 à 2,2 g par jour. Une méta-analyse récente de 25 essais cliniques randomisés contrôlés ayant étudié l'impact d'un supplément d'oméga-3 sur les fonctions cognitives a montré que la supplémentation en oméga-3 n'avait pas d'effet sur la cognition globale, mais prodiguait un effet bénéfique léger sur la mémoire. Notons que la teneur moyenne des suppléments utilisés dans ces études était de 1,5 g d'oméga-3 par jour (minimum 0,3 g; maximum 2,8 g) (147). Les participants du projet NutriCog ayant consommé davantage d'acides gras oméga-3 pourraient donc présenter un meilleur profil cognitif, particulièrement au niveau de la mémoire, par rapport aux participants ayant consommé moins d'oméga-3 dans leur alimentation.

La vitamine D est également une vitamine étudiée pour ses effets sur la cognition. Dans une étude ayant examiné la relation entre les apports alimentaires de vitamine D et les performances cognitives de 2425 individus âgés, les participants ayant consommé plus de 20,75 µg de vitamine D par jour avaient deux fois moins de risque d'avoir de moins bonnes performances aux tests de fluence verbale et de vitesse de traitement de l'information comparativement aux participants ayant consommé moins de 5 µg de vitamine D par jour (148). Dans l'étude NutriCog, les apports moyens en vitamine D des participants ont varié de 1,4 à 10,6 µg par jour. Notons également qu'un participant consommait un supplément de 1000 UI (25 µg) de vitamine D3 chaque jour, et qu'un autre participant prenait un comprimé de 10 000 UI (250 µg) de vitamine D3 par semaine. L'alimentation contribue donc peu aux apports alimentaires de vitamine D chez ces participants, mais la prise de suppléments de vitamine D augmente leurs apports. Santé Canada recommande aux personnes de plus de 50 ans de consommer un supplément de 400 UI (10 µg) de vitamine D par jour, notamment afin de réduire le risque d'ostéoporose (167). Notons que les deux participants de l'étude NutriCog ayant consommé des suppléments de vitamine D ont consommé une dose supérieure à celle recommandée par Santé Canada.

La vitamine E pourrait également présenter des effets protecteurs contre le déclin cognitif. En effet, certaines études ont montré une association entre des apports élevés de vitamine E (> 15 mg/j) et l'amélioration des performances cognitives (149). Toutefois, les études de supplémentation n'ont pas démontré d'amélioration de la cognition chez des gens atteints de

troubles cognitifs légers ou de démence, même avec l'utilisation de suppléments de 800 UI (360 mg) à 2000 UI (900 mg) de vitamine E par jour (168). La moyenne des quatre rappels de 24 heures montre que les participants du projet NutriCog ont ingéré entre 8,2 et 16,6 mg de vitamine E quotidiennement, ce qui concorde avec les recommandations des ANREF qui sont de 15 mg de vitamine E par jour (47).

En ce qui concerne les apports alimentaires de vitamine K, à partir de la moyenne des quatre rappels de 24 heures, il a été possible de montrer que les participants ont consommé de 61 à 170 µg de vitamine K par jour. Lorsque les données d'une plus grande taille d'échantillon auront été collectées, ces données alimentaires serviront notamment à documenter les apports en vitamine K de cette population, puisque peu d'études sont disponibles à ce sujet (cf. section 4.3.). Deux études ont montré que les apports alimentaires moyens de vitamine K de patients atteints de MCV étaient de 98 µg par jour (137), et de 103 µg par jour (138). Les apports alimentaires de vitamine K tirés des rappels de 24 heures dans le projet NutriCog se comparent donc aux données observées antérieurement au sein de cette population. En ce qui concerne les données alimentaires tirées des FFQ-VK, les apports quotidiens des participants ont varié de 21 µg (minimum) à 705 µg (maximum). Une différence au niveau des apports de vitamine K est constatée en fonction des deux méthodes de collecte de données alimentaires. Les questionnaires de fréquence alimentaire sont connus pour surestimer les apports en nutriments (150), ce qui peut notamment expliquer cette différence de mesure des apports.

1.2.4. Activité physique et biochimie

L'activité physique est une variable importante à considérer lors d'études de la cognition car il a été démontré qu'elle influençait positivement les fonctions cognitives (169). Dans l'étude NutriCog, un critère d'exclusion est la pratique d'activité physique aérobie modérée à intense supérieure à 150 minutes par semaine. Ce critère a été choisi afin d'éviter de recruter des individus très actifs physiquement. En effet, ces personnes pourraient moins bénéficier du supplément compte tenu du potentiel effet plafond causé par la pratique régulière d'activité physique.

Le niveau d'activité physique des participants du projet NutriCog a été mesuré à l'aide du questionnaire PASE. Dans l'étude de validation du questionnaire, le score des participants variait de 0 à 312, la moyenne était de 131 et la médiane était de 123. Le score était significativement plus élevé chez les hommes et chez les personnes âgées de moins de 65 ans. Aussi, les participants atteints d'une MCV présentaient un score moyen de 96 ± 86 , qui était significativement plus faible comparativement au score des participants sans MCV (134 ± 68) (145). Dans l'étude NutriCog, il a été demandé aux participants de maintenir leur niveau d'activité physique habituel durant toute la durée de l'intervention. L'activité physique a été mesurée mensuellement afin de suivre son évolution dans le temps. Le score des participants s'est étendu de 55 à 219, ce qui se compare aux données de Washburn *et al.* De plus, pour chaque participant, le niveau d'activité physique s'est généralement bien maintenu dans le temps. L'activité physique ne semble donc pas être un facteur ayant pu influencer les résultats jusqu'à présent. L'influence de ce paramètre sur les résultats sera toutefois revérifiée lorsque la taille d'échantillon finale sera atteinte.

Des prises de sang à jeun à chaque visite (T0, T4, T8, T12) ont été effectuées afin de vérifier si la prise de vitamine K influençait les paramètres biochimiques à l'étude. Ces paramètres incluaient la K1 plasmatique, le profil glucidique et lipidique, ainsi que d'autres marqueurs de la vitamine K, tels que la MGP et l'ostéocalcine. Il est attendu que la K1 plasmatique augmente dans le groupe expérimental. Comme la K1 plasmatique reflète les apports récents de ce nutriment (cf. section 1.4.5.), cette mesure servira également de mesure d'adhérence. Concernant la MGP et l'ostéocalcine, deux VKDP présentées à la section 1.2.2., il est attendu qu'une augmentation de la forme carboxylée et une diminution de la forme sous-carboxylée de ces protéines sera observée dans le groupe supplémenté en K1. En effet, rappelons que le rôle de la vitamine K est de participer à la carboxylation des VKDP afin de rendre ces protéines actives. Ces paramètres représentent d'autres moyens de mesurer l'adhérence (64).

La glycémie à jeun est un paramètre ayant été mesuré lors des quatre prises de sang. Selon les dernières lignes directrices de Diabète Canada, les valeurs cibles de glycémie à jeun pour prévenir l'apparition de diabète sont de 4,0 à 6,0 mmol/L. En effet, des concentrations entre 6,1 et 6,9 mmol/L indiquent une altération de la glycémie à jeun, une catégorie de prédiabète (170). La moyenne des glycémies à jeun des quatre prises de sang pour les deux participants non-

diabétiques était de 6,3 et 4,8 mmol/L, respectivement. Il est donc possible d'affirmer qu'un des deux participants se situait dans la cible recommandée alors que l'autre se situait au-dessus de celle-ci. Concernant les patients diabétiques, Diabète Canada recommande des valeurs de glycémie à jeun entre 4,0 et 7,0 mmol/L (171). Une hyperglycémie survient lorsque le niveau de glucose à jeun est supérieur à 7,0 mmol/L (171). Les deux participants diabétiques ont présenté une glycémie moyenne de 6,7 mmol/L. Il est donc possible d'affirmer que ces participants se situaient dans la cible des recommandations. Toutefois, notons qu'un participant a présenté deux hyperglycémies sur les quatre mesures de glucose tirées des prises de sang, et que l'autre participant a présenté une hyperglycémie.

Le profil lipidique a également été mesuré lors des quatre prises de sang. Selon les lignes directrices de la Société canadienne de Cardiologie, la cible thérapeutique de cholestérol-LDL pour un patient sous statines est de $\leq 2,0$ mmol/L (172). Comme tous les participants recevaient une statine, cette recommandation s'applique à eux. D'après les valeurs biochimiques tirées des quatre prises de sang, il est possible d'affirmer que le niveau de cholestérol-LDL des participants était bien contrôlé. De plus, tel qu'il a été mentionné dans la section 1.4.5, il importe de mesurer le statut lipidique lors du dosage de la vitamine K puisque celle-ci est transportée par les lipoprotéines riches en triglycérides et, dans une moindre mesure, par les fractions de lipoprotéines de faible et de haute densité. Les données lipidiques collectées dans le cadre du projet NutriCog contribueront donc à une interprétation plus exacte des données de K1 plasmatiques.

1.2.5. Adhérence et appréciation

Les participants de l'étude NutriCog se sont montrés adhérents à l'intervention puisqu'ils ont utilisé de 93 à 100 % des seringues reçues. Bien que le genre, particulièrement les personnes s'identifiant comme des hommes, peut être associé à une adhérence plus faible (tel que mentionné à section 1.2.2. de la discussion), cela ne semble pas avoir été le cas dans notre cohorte pour le moment. En effet, les quatre participants s'identifiaient comme des hommes et ont montré une excellente adhérence à l'intervention. L'effet du genre sur l'adhérence pourra être révérifié lorsque la taille d'échantillon finale aura été atteinte.

L'adhérence a été mesurée dans d'autres études s'intéressant à la prise d'un supplément pour une durée semblable à celle de l'étude NutriCog. Une étude randomisée contrôlée a examiné l'impact de la consommation d'un supplément quotidien de resvératrol durant 12 semaines chez un échantillon d'adultes en surpoids et sédentaires âgés de 73 ans en moyenne. L'adhérence, mesurée par le décompte des suppléments non consommés, a été de 93 % (173). Une autre étude a obtenu des résultats d'adhérence similaires en examinant l'effet d'un supplément de flavanols durant huit semaines chez une population âgée de 65 à 85 ans dépourvue de troubles cognitifs. Au terme de la période d'intervention, l'adhérence a été de 99 % (174). Le pourcentage d'adhérence observé pour le moment dans l'étude NutriCog se compare donc aux autres études de supplémentation d'une durée similaire.

En revanche, une différence entre le nombre d'oublis mesurés par le décompte des seringues et ceux rapportés par les participants est notée. En effet, seulement un participant a rapporté avoir eu un seul oubli durant l'étude. Toutefois, les données d'adhérence mesurée montrent que le nombre d'oublis au cours de l'intervention a varié de zéro à six pour l'ensemble des participants. Ceux-ci ont donc eu tendance à sous-rapporter les oublis survenus. Cela peut s'expliquer par diverses raisons, notamment par le biais de désirabilité sociale qui aurait pu pousser les participants à omettre cette information pour ne pas décevoir l'interviewer. Une revue systématique a comparé les niveaux d'adhérence mesurée et rapportée à la médication chez des patients atteints de cancer. Sur les huit études incluses, trois ont montré que l'adhérence rapportée par les patients était plus élevée que celle mesurée objectivement (175). Une autre explication possible serait que les participants auraient pu tout simplement ne pas se souvenir d'avoir oublié une dose. En effet, bien que les participants étaient amenés, à chaque mois de l'étude, à déclarer s'ils avaient oublié de prendre une ou plusieurs doses, il se pourrait que ceux-ci ne se soient pas souvenus d'un oubli survenu, par exemple, au début du mois. Cette différence entre l'adhérence mesurée et rapportée montre l'importance de ne pas seulement évaluer l'adhérence de manière subjective, mais de l'évaluer aussi objectivement.

Par ailleurs, l'intervention a été, de manière générale, très appréciée des participants, ce qui a été démontré par une appréciation élevée du goût et du format liquide du supplément ainsi que d'une grande facilité à intégrer la prise du supplément à la routine. Notons toutefois qu'un

participant a trouvé la prise du supplément liquide particulièrement fastidieuse puisque cela nécessitait davantage de manipulations que de prendre un comprimé solide. Il a également ajouté que cette intervention serait moins adaptée aux personnes ayant des problèmes de dextérité ou de vision car la méthode de prélèvement du liquide requiert une certaine minutie et les graduations des seringues sont fines. Le fait de colliger les commentaires et suggestions des participants est important car cela permet de développer une intervention adaptée à leurs besoins et capacités, et ce, dans le but de faciliter l'application de cette intervention en pratique clinique.

2. Forces et limites

Il est possible de dégager les forces et les limites de l'étude NutriCog, présentée dans ce mémoire. À notre connaissance, cette étude est la première à s'intéresser à l'impact de la vitamine K sur les fonctions cognitives de personnes atteintes de MC. Elle se distingue également par son devis méthodologique puissant et rigoureux qui permettra de générer des résultats de grande qualité. De plus, l'intervention simple et peu exigeante permettra d'obtenir une adhérence élevée et de favoriser la rétention des participants dans l'étude.

L'exhaustivité des mesures de cognition est une force indéniable du projet. En effet, onze tests mesurant trois domaines distincts de la cognition en plus d'évaluer la cognition globale sont effectués, pour une durée de deux heures d'évaluation neuropsychologique. Ces tests permettront de mesurer avec davantage de précision l'étendue de l'impact de la vitamine K sur les différentes fonctions cognitives.

Parmi les autres points forts de l'étude, notons les différentes méthodes de collecte de données alimentaires. En effet, dans le projet NutriCog, deux méthodes sont utilisées, soit les rappels de 24 heures et le FFQ-VK. Ces méthodes sont complémentaires, ce qui assure l'exhaustivité des résultats relatifs aux apports alimentaires des participants. Toutefois, un biais de désirabilité ne peut être écarté lorsque les données alimentaires sont rapportées par les participants. Ceux-ci pourraient rapporter consommer plus d'aliments « sains » et moins d'aliments « moins sains » dans le but de plaire à l'interviewer (176). Les participants du projet NutriCog connaissent aussi les principales sources de vitamine K puisque celles-ci leur sont présentées dans le formulaire

d'information et de consentement. Ils auraient donc pu surestimer leur consommation d'aliments riches en ce nutriment. Les biomarqueurs sanguins sont des mesures objectives du statut vitaminique K qui tiennent compte de l'absorption et de la biodisponibilité de la vitamine. Dans l'étude NutriCog, plusieurs biomarqueurs de la vitamine K sont mesurés i.e., la K1 plasmatique, la MGP et l'ostéocalcine.

L'étude NutriCog possède néanmoins certaines limites, notamment la sélection d'une population spécifique i.e., des patients coronariens stables, empêchant la généralisation des résultats aux autres personnes atteintes de MCV. Par exemple, les patients atteints d'insuffisance cardiaque ne sont pas représentés dans cette étude. La sélection d'une population homogène peut néanmoins être une force puisque cela restreint la variabilité du profil des participants, permettant de mieux isoler l'effet de la supplémentation, tel qu'expliqué à la section 1.2.2. de la discussion.

Une autre limite à soulever lors de l'étude des fonctions cognitives est la présence dans l'alimentation d'autres nutriments bénéfiques pour la cognition, dont les polyphénols. Ceux-ci semblent être particulièrement intéressants pour leur rôle au niveau de la cognition et de la santé cardiovasculaire (177-179). Les apports alimentaires de ces composés ne peuvent être évalués par les méthodes de mesures alimentaires de l'étude NutriCog. Il existe cependant des questionnaires de fréquence alimentaire validés pour mesurer les apports alimentaires de polyphénols (180, 181). Bien qu'il soit possible de collecter les apports alimentaires des polyphénols, il est aussi nécessaire d'avoir accès à une base de données pour les analyser. Or le Fichier canadien sur les éléments nutritifs de Santé Canada ne permet pas d'avoir accès à la teneur en polyphénols des aliments. Toutefois, le Département d'agriculture des États-Unis (USDA) possède une base de données sur la teneur en flavonoïdes de plus de 500 aliments (182). De même, l'Institut national de la recherche agronomique de France a développé une base de données incluant les teneurs en polyphénols de 400 aliments (183). Bien que les apports de polyphénols ne soient pas considérés dans l'étude NutriCog, d'autres nutriments pouvant être bénéfiques pour la cognition, tels que les acides gras oméga-3, la vitamine D et la vitamine E, sont mesurés grâce aux rappels de 24 heures et analysés à l'aide du Fichier canadien sur les éléments nutritifs.

Chapitre 6 – Conclusion et perspectives

Ce mémoire présente la stratégie alimentaire développée dans le cadre du projet WIN, un essai randomisé contrôlé évaluant la stabilité de l'anticoagulothérapie chez des participants traités à la warfarine sodique. Cette stratégie alimentaire, visant l'augmentation des apports quotidiens de K1, a été décrite dans le but de fournir les informations nécessaires à son application en pratique clinique et à sa reproductibilité dans les études futures. En effet, cette intervention non pharmacologique offre aux patients traités à la warfarine de nouvelles possibilités d'améliorer leur traitement et leur qualité de vie, tout en réduisant les complications liées à une anticoagulation excessive ou insuffisante. Bien que pertinent dans ce contexte, l'augmentation des apports quotidiens de vitamine K pourrait s'avérer bénéfique pour la santé générale, compte tenu du rôle émergent de cette vitamine notamment dans l'inflammation (100) et la cognition (184). De manière plus générale, cette intervention pourrait contribuer à la promotion d'une saine alimentation puisque les groupes d'aliments au cœur de cette stratégie (i.e., légumes verts, matières grasses insaturées d'origine végétale) sont mis de l'avant notamment dans le dernier Guide alimentaire canadien (185).

Ce mémoire présente également le protocole et les résultats préliminaires du projet NutriCog, une étude pilote d'intervention examinant l'impact d'un supplément quotidien de K1 sur les fonctions cognitives et vasculaires d'individus atteints de MC stable. Ce projet a été développé et implanté avec succès au Centre ÉPIC de l'ICM, bien que sa mise en place ait été affectée par les conditions sanitaires liées à la pandémie de COVID-19. Cette étude pilote permettra d'obtenir une évaluation préliminaire des bénéfices associés à la supplémentation de K1 sur la cognition et à recueillir des preuves suffisantes justifiant la planification d'une étude de plus grande envergure au sein de cette population. Le déclin cognitif associé aux MCV étant un fardeau non négligeable au sein de la population vieillissante, la recherche de thérapies permettant de prévenir ou de freiner le déclin cognitif est requise. Cette thématique de recherche a pour but d'offrir aux patients coronariens une prise en charge plus spécifique afin d'agir en prévention du déclin cognitif. Advenant de meilleures performances aux tests neuropsychologiques chez les participants recevant la supplémentation en K1, il serait intéressant dans l'avenir de vérifier si cette amélioration est également perçue par les participants. En d'autres termes, il serait

pertinent d'examiner si ces changements cognitifs ont un impact sur le quotidien des participants, particulièrement sur leur qualité de vie. Par ailleurs, un supplément de K1 s'ajoute à la polymédication déjà présente chez les personnes plus âgées (186). Afin d'éviter de contribuer à l'augmentation du nombre de comprimés à consommer au quotidien par les patients, il serait pertinent, dans de futures études, de vérifier si les résultats obtenus avec la supplémentation seraient similaires à ceux observés en augmentant les apports de K1 par le biais des aliments.

Références bibliographiques

1. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med.* 2007;167(3):239-45.
2. Leblanc C, Presse N, Lalonde G, Dumas S, Ferland G. Higher vitamin K intake is associated with better INR control and a decreased need for INR tests in long-term warfarin therapy. *Thromb Res.* 2014;134(1):210-2.
3. Kim KH, Choi WS, Lee JH, Lee H, Yang DH, Chae SC. Relationship between dietary vitamin K intake and the stability of anticoagulation effect in patients taking long-term warfarin. *Thromb Haemost.* 2010;104(4):755-9.
4. Ford SK, Moll S. Vitamin K supplementation to decrease variability of International Normalized Ratio in patients on vitamin K antagonists: a literature review. *Curr Opin Hematol.* 2008;15(5):504-8.
5. Ferland G, Chahine S, Presse N, Dubé M-P, Nigam A, Blostein MD, et al. Increasing dietary vitamin K intake stabilizes anticoagulation therapy in warfarin-treated patients with a history of instability: A 24-week randomized controlled trial. *Curr Devel Nutr.* 2019;3(Suppl. 1):1146.
6. Statistique Canada. Les principales causes de décès, population totale, selon le groupe d'âge 2020 [cited 20.10.2022. Available from: <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1310039401>.
7. Liang X, Huang Y, Han X. Associations between coronary heart disease and risk of cognitive impairment: A meta-analysis. *Brain Behav.* 2021;11(5):e02108.
8. Deckers K, Schievink SHJ, Rodriguez MMF, van Oostenbrugge RJ, van Boxtel MPJ, Verhey FRJ, et al. Coronary heart disease and risk for cognitive impairment or dementia: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184244.
9. Eggermont LH, de Boer K, Muller M, Jaschke AC, Kamp O, Scherder EJ. Cardiac disease and cognitive impairment: a systematic review. *Heart.* 2012;98(18):1334-40.
10. Popa DS, Bigman G, Rusu ME. The Role of Vitamin K in Humans: Implication in Aging and Age-Associated Diseases. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(4).

11. Chouet J, Ferland G, Feart C, Rolland Y, Presse N, Boucher K, et al. Dietary Vitamin K Intake Is Associated with Cognition and Behaviour among Geriatric Patients: The CLIP Study. *Nutrients*. 2015;7(8):6739-50.
12. Kiely A, Ferland G, Ouliass B, O'Toole PW, Purtill H, O'Connor EM. Vitamin K status and inflammation are associated with cognition in older Irish adults. *Nutr Neurosci*. 2020;23(8):591-9.
13. Presse N, Belleville S, Gaudreau P, Greenwood CE, Kergoat MJ, Morais JA, et al. Vitamin K status and cognitive function in healthy older adults. *Neurobiol Aging*. 2013;34(12):2777-83.
14. Tanprasertsuk J, Ferland G, Johnson MA, Poon LW, Scott TM, Barbey AK, et al. Concentrations of Circulating Phylloquinone, but Not Cerebral Menaquinone-4, Are Positively Correlated with a Wide Range of Cognitive Measures: Exploratory Findings in Centenarians. *J Nutr*. 2020;150(1):82-90.
15. Wang A, Zhao M, Luo J, Zhang T, Zhang D. Association of Dietary Vitamin K Intake With Cognition in the Elderly. *Front Nutr*. 2022;9:900887.
16. Soutif-Veillon A, Ferland G, Rolland Y, Presse N, Boucher K, Feart C, et al. Increased dietary vitamin K intake is associated with less severe subjective memory complaint among older adults. *Maturitas*. 2016;93:131-6.
17. Chen HG, Sheng LT, Zhang YB, Cao AL, Lai YW, Kunutsor SK, et al. Association of vitamin K with cardiovascular events and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2019;58(6):2191-205.
18. Lees JS, Chapman FA, Witham MD, Jardine AG, Mark PB. Vitamin K status, supplementation and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2019;105(12):938-45.
19. Dam H. Cholesterinstoffwechsel in Hühnereiern und Hühnchen. *Biochem Z*. 1929;215:475-92.
20. Almquist HJ, Stokstad ELR. Haemorrhagic chick disease of dietary origin. *J Biol Chem* 1935;111:105-13.
21. Dam H. The antihæmorrhagic vitamin of the chick. Occurrence and chemical nature. *Nature*. 1935;135:652-3.
22. MacCorquodale DW, Binkley SB, Thayer SA, Doisy EA. On the constitution of vitamin K 1. *J Am Chem Soc*. 1939;61:1928-9.

23. Binkley SB, MacCorquodale DW, Thayer SA, Doisy EA. The constitution of vitamin K 2. *J Biol Chem* 1940;133:721–9.
24. Okano T, Shimomura Y, Yamane M, Suhara Y, Kamao M, Sugiura M, et al. Conversion of phylloquinone (Vitamin K1) into menaquinone-4 (Vitamin K2) in mice: two possible routes for menaquinone-4 accumulation in cerebra of mice. *J Biol Chem*. 2008;283(17):11270-9.
25. Ferland G. Vitamin K. In: Marriott B, Birt DF, Stalling V, Yates AA, editor. *Present Knowledge in Nutrition*. vol. 1. 11th ed. Cambridge, MA, USA: Academic Press; 2020. p. 137-53.
26. Shearer MJ, Okano T. Key Pathways and Regulators of Vitamin K Function and Intermediary Metabolism. *Annu Rev Nutr*. 2018;38:127-51.
27. Oldenburg J, Marinova M, Muller-Reible C, Watzka M. The vitamin K cycle. *Vitam Horm*. 2008;78:35-62.
28. O'Donnell JS, O'Sullivan JM, Preston RJS. Advances in understanding the molecular mechanisms that maintain normal haemostasis. *Br J Haematol*. 2019;186(1):24-36.
29. Manfioletti G, Brancolini C, Avanzi G, Schneider C. The protein encoded by a growth arrest-specific gene (gas6) is a new member of the vitamin K-dependent proteins related to protein S, a negative coregulator in the blood coagulation cascade. *Mol Cell Biol*. 1993;13(8):4976-85.
30. Ferland G. Vitamin K and the nervous system: an overview of its actions. *Adv Nutr*. 2012;3(2):204-12.
31. Ferland G. Vitamin K and brain function. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(8):849-55.
32. Bourron O, Phan F. Vitamin K: a nutrient which plays a little-known role in glucose metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019;22(2):174-81.
33. Institute of Medicine. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. Washington, DC, USA: National Academies Press; 2001.
34. Goncalves A, Margier M, Roi S, Collet X, Niot I, Goupy P, et al. Intestinal scavenger receptors are involved in vitamin K1 absorption. *J Biol Chem*. 2014;289(44):30743-52.
35. Shearer MJ, Fu X, Booth SL. Vitamin K nutrition, metabolism, and requirements: current concepts and future research. *Adv Nutr*. 2012;3(2):182-95.

36. Lamon-Fava S, Sadowski JA, Davidson KW, O'Brien ME, McNamara JR, Schaefer EJ. Plasma lipoproteins as carriers of phyloquinone (vitamin K1) in humans. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(6):1226-31.
37. Gijsbers BL, Jie KS, Vermeer C. Effect of food composition on vitamin K absorption in human volunteers. *Br J Nutr.* 1996;76(2):223-9.
38. Garber AK, Binkley NC, Krueger DC, Suttie JW. Comparison of phyloquinone bioavailability from food sources or a supplement in human subjects. *J Nutr.* 1999;129(6):1201-3.
39. Shearer MJ, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost.* 2008;100(4):530-47.
40. Thijssen HH, Drittij-Reijnders MJ. Vitamin K status in human tissues: tissue-specific accumulation of phyloquinone and menaquinone-4. *Br J Nutr.* 1996;75(1):121-7.
41. Hodges SJ, Bejui J, Leclercq M, Delmas PD. Detection and measurement of vitamins K1 and K2 in human cortical and trabecular bone. *J Bone Miner Res.* 1993;8(8):1005-8.
42. Shearer MJ, McBurney A, Barkhan P. Studies on the absorption and metabolism of phyloquinone (vitamin K1) in man. *Vitam Horm.* 1974;32:513-42.
43. Santé Canada. Fichier canadien sur les éléments nutritifs 2015 [cited 15.09.2022]. Available from: <https://aliments-nutrition.canada.ca/cnf-fce/index-fra.jsp>.
44. Ferland G, Sadowski JA. Vitamin K1 (phyloquinone) content of edible oils: Effects of heating and light exposure. *J Agric Food Chem.* 1992;40:1869-73.
45. Walther B, Karl JP, Booth SL, Boyaval P. Menaquinones, bacteria, and the food supply: the relevance of dairy and fermented food products to vitamin K requirements. *Adv Nutr.* 2013;4(4):463-73.
46. Krasinski SD, Russell RM, Furie BC, Kruger SF, Jacques PF, Furie B. The prevalence of vitamin K deficiency in chronic gastrointestinal disorders. *Am J Clin Nutr.* 1985;41(3):639-43.
47. Santé Canada. Tableau des ANREF 2006 [cited 19.09.2022]. Available from: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/aliments-nutrition/saine-alimentation/apports-nutritionnels-reference/tableaux.html>.
48. EFSA Panel on Dietetic Products N, Allergies, Turck D, Bresson JL, Burlingame B, Dean T, et al. Dietary reference values for vitamin K. *EFSA J.* 2017;15(5):e04780.

49. Schurgers LJ, Geleijnse JM, Grobbee DE, Pols HAP, Hofman A, Witteman JCM, Vermeer C. Nutritional Intake of Vitamins K1 (Phylloquinone) and K2 (Menaquinone) in The Netherlands. *J Nutr Environ Med.* 1999;9(2):115-22.
50. USDA Agricultural Research Service. What we eat in America, NHANES 2015-2018, Total usual nutrient intakes: From food, beverages, and dietary supplements, by gender and age 2018 [cited 18.10.2022. Available from: <https://www.ars.usda.gov/northeast-area/beltsville-md-bhnrc/beltsville-human-nutrition-research-center/food-surveys-research-group/docs/wweia-usual-intake-data-tables/>.
51. Harshman SG, Finnan EG, Barger KJ, Bailey RL, Haytowitz DB, Gilhooly CH, et al. Vegetables and Mixed Dishes Are Top Contributors to Phylloquinone Intake in US Adults: Data from the 2011-2012 NHANES. *J Nutr.* 2017;147(7):1308-13.
52. Duggan P, Cashman KD, Flynn A, Bolton-Smith C, Kiely M. Phylloquinone (vitamin K1) intakes and food sources in 18-64-year-old Irish adults. *Br J Nutr.* 2004;92(1):151-8.
53. Thane CW, Paul AA, Bates CJ, Bolton-Smith C, Prentice A, Shearer MJ. Intake and sources of phylloquinone (vitamin K1): variation with socio-demographic and lifestyle factors in a national sample of British elderly people. *Br J Nutr.* 2002;87(6):605-13.
54. Thane CW, Bolton-Smith C, Coward WA. Comparative dietary intake and sources of phylloquinone (vitamin K1) among British adults in 1986-7 and 2000-1. *Br J Nutr.* 2006;96(6):1105-15.
55. Hayes A, Hennessy A, Walton J, McNulty BA, Lucey AJ, Kiely M, et al. Phylloquinone Intakes and Food Sources and Vitamin K Status in a Nationally Representative Sample of Irish Adults. *J Nutr.* 2016;146(11):2274-80.
56. Gouvernement du Canada. Gazette du Canada Partie II. vol. 139(21) 2005. p. 2386-91.
57. Bartle WR, Presse N, Ferland G. Quality concerns of over-the-counter vitamin K supplements: implications for warfarin therapy. *Ann Pharmacother.* 2013;47(10):1372-3.
58. Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques 2015 [cited 19.09.2022 Available from: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>.

59. Le DT, Weibert RT, Sevilla BK, Donnelly KJ, Rapaport SI. The international normalized ratio (INR) for monitoring warfarin therapy: reliability and relation to other monitoring methods. *Ann Intern Med.* 1994;120(7):552-8.
60. Truong JT, Fu X, Saltzman E, Al Rajabi A, Dallal GE, Gundberg CM, et al. Age group and sex do not influence responses of vitamin K biomarkers to changes in dietary vitamin K. *J Nutr.* 2012;142(5):936-41.
61. Zhang Y, Bala V, Mao Z, Chhonker YS, Murry DJ. A concise review of quantification methods for determination of vitamin K in various biological matrices. *J Pharm Biomed Anal.* 2019;169:133-41.
62. Wang LY, Bates CJ, Yan L, Harrington DJ, Shearer MJ, Prentice A. Determination of phylloquinone (vitamin K1) in plasma and serum by HPLC with fluorescence detection. *Clin Chim Acta.* 2004;347(1-2):199-207.
63. Shea MK, Booth SL. Concepts and Controversies in Evaluating Vitamin K Status in Population-Based Studies. *Nutrients.* 2016;8(1).
64. Card DJ, Gorska R, Harrington DJ. Laboratory assessment of vitamin K status. *J Clin Pathol.* 2020;73(2):70-5.
65. Butt CR, Snell AM, Osterberg AE. The use of vitamin K and bile in treatment of the hemorrhagic diathesis in cases of jaundice. *Mayo Clin Proc* 1938;13:74-80.
66. Strahmann MA, Huebner CF, Link KP. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. V. Identification and synthesis of the hemorrhagic agent. 1941;138:513-27.
67. Mehta SR, Baine KR, Cantor WJ, Lordkipanidze M, Marquis-Gravel G, Robinson SD, et al. 2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Focused Update of the Guidelines for the Use of Antiplatelet Therapy. *Can J Cardiol.* 2018;34(3):214-33.
68. Chiang CE, Okumura K, Zhang S, Chao TF, Siu CW, Wei Lim T, et al. 2017 consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on stroke prevention in atrial fibrillation. *J Arrhythm.* 2017;33(4):345-67.
69. Tie JK, Stafford DW. Structural and functional insights into enzymes of the vitamin K cycle. *J Thromb Haemost.* 2016;14(2):236-47.

70. Sconce E, Khan T, Mason J, Noble F, Wynne H, Kamali F. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb Haemost.* 2005;93(5):872-5.
71. Reese AM, Farnett LE, Lyons RM, Patel B, Morgan L, Bussey HI. Low-dose vitamin K to augment anticoagulation control. *Pharmacotherapy.* 2005;25(12):1746-51.
72. Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood.* 2007;109(6):2419-23.
73. Boonyawat K, Wang L, Lazo-Langner A, Kovacs MJ, Yeo E, Schnurr T, et al. The effect of low-dose oral vitamin K supplementation on INR stability in patients receiving warfarin. A randomised trial. *Thromb Haemost.* 2016;116(3):480-5.
74. de Assis MC, Rabelo ER, Avila CW, Polanczyk CA, Rohde LE. Improved oral anticoagulation after a dietary vitamin k-guided strategy: a randomized controlled trial. *Circulation.* 2009;120(12):1115-22.
75. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost.* 2014;12(10):1580-90.
76. Santé Canada. Six types de maladie cardiovasculaire 2010 [cited 04.12.2022. Available from: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-chroniques/maladie-cardiovasculaire/six-types-maladie-cardiovasculaire.html>.
77. Organisation mondiale de la Santé. Maladies cardiovasculaires 2017 [cited 18.10.2022. Available from: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))).
78. Agence de la santé publique du Canada. Les maladies du coeur au Canada 2022 [cited 14.11.2022. Available from: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/maladies-coeur-canada.html>.
79. Qiu C, Fratiglioni L. A major role for cardiovascular burden in age-related cognitive decline. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(5):267-77.

80. Stefanidis KB, Askew CD, Greaves K, Summers MJ. The Effect of Non-Stroke Cardiovascular Disease States on Risk for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic and Meta-Analytic Review. *Neuropsychol Rev.* 2018;28(1):1-15.
81. Leszek J, Mikhaylenko EV, Belousov DM, Koutsouraki E, Szczechowiak K, Kobusiak-Prokopowicz M, et al. The Links between Cardiovascular Diseases and Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19(2):152-69.
82. Gonzalez HM, Tarraf W, Harrison K, Windham BG, Tingle J, Alonso A, et al. Midlife cardiovascular health and 20-year cognitive decline: Atherosclerosis Risk in Communities Study results. *Alzheimers Dement.* 2018;14(5):579-89.
83. Wang Y, Meng R, Liu G, Cao C, Chen F, Jin K, et al. Intracranial atherosclerotic disease. *Neurobiol Dis.* 2019;124:118-32.
84. Yu W, Li Y, Hu J, Wu J, Huang Y. A Study on the Pathogenesis of Vascular Cognitive Impairment and Dementia: The Chronic Cerebral Hypoperfusion Hypothesis. *J Clin Med.* 2022;11(16).
85. Safar ME. Arterial stiffness as a risk factor for clinical hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(2):97-105.
86. Baradaran H, Sarrami AH, Gupta A. Asymptomatic Carotid Disease and Cognitive Impairment: What Is the Evidence? *Front Neurol.* 2021;12:741500.
87. Alvarez-Bueno C, Cunha PG, Martinez-Vizcaino V, Pozuelo-Carrascosa DP, Visier-Alfonso ME, Jimenez-Lopez E, et al. Arterial Stiffness and Cognition Among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational and Longitudinal Studies. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(5):e014621.
88. Association québécoise des neuropsychologues. Les fonctions cognitives 2022 [cited 05.12.2022]. Available from: <https://aqnp.ca/la-neuropsychologie/les-fonctions-cognitives/>.
89. Murman DL. The Impact of Age on Cognition. *Semin Hear.* 2015;36(3):111-21.
90. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med.* 2013;29(4):737-52.
91. Cannon JA, Moffitt P, Perez-Moreno AC, Walters MR, Broomfield NM, McMurray JJV, et al. Cognitive Impairment and Heart Failure: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Card Fail.* 2017;23(6):464-75.

92. Shavelle RM, Paculdo DR, Strauss DJ, Kush SJ. Cognitive impairment and mortality in the Cardiovascular Health Study. *J Insur Med.* 2009;41(2):110-6.
93. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(10):1376-414.
94. Quenneville G, Barton B, McDevitt E, Wright IS. The use of anticoagulants for thrombophlebitis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1959;77(5):1135-49.
95. Prieto AL, Weber JL, Tracy S, Heeb MJ, Lai C. Gas6, a ligand for the receptor protein-tyrosine kinase Tyro-3, is widely expressed in the central nervous system. *Brain Res.* 1999;816(2):646-61.
96. Ferland G. Vitamin K, an emerging nutrient in brain function. *Biofactors.* 2012;38(2):151-7.
97. Liu D, Guo H, Griffin JH, Fernandez JA, Zlokovic BV. Protein S confers neuronal protection during ischemic/hypoxic injury in mice. *Circulation.* 2003;107(13):1791-6.
98. Olsen ASB, Faergeman NJ. Sphingolipids: membrane microdomains in brain development, function and neurological diseases. *Open Biol.* 2017;7(5).
99. Filippov V, Song MA, Zhang K, Vinters HV, Tung S, Kirsch WM, et al. Increased ceramide in brains with Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. *J Alzheimers Dis.* 2012;29(3):537-47.
100. Harshman SG, Shea MK. The Role of Vitamin K in Chronic Aging Diseases: Inflammation, Cardiovascular Disease, and Osteoarthritis. *Curr Nutr Rep.* 2016;5(2):90-8.
101. Shea MK, Booth SL, Massaro JM, Jacques PF, D'Agostino RB, Sr., Dawson-Hughes B, et al. Vitamin K and vitamin D status: associations with inflammatory markers in the Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol.* 2008;167(3):313-20.
102. Shea MK, Cushman M, Booth SL, Burke GL, Chen H, Kritchevsky SB. Associations between vitamin K status and haemostatic and inflammatory biomarkers in community-dwelling adults. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 2014;112(3):438-44.
103. Juanola-Falgarona M, Salas-Salvado J, Estruch R, Portillo MP, Casas R, Miranda J, et al. Association between dietary phylloquinone intake and peripheral metabolic risk markers related

to insulin resistance and diabetes in elderly subjects at high cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:7.

104. Carrie I, Belanger E, Portoukalian J, Rochford J, Ferland G. Lifelong low-phyloquinone intake is associated with cognitive impairments in old rats. *J Nutr*. 2011;141(8):1495-501.

105. Tamadon-Nejad S, Ouliass B, Rochford J, Ferland G. Vitamin K Deficiency Induced by Warfarin Is Associated With Cognitive and Behavioral Perturbations, and Alterations in Brain Sphingolipids in Rats. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:213.

106. Booth SL, Shea MK, Barger K, Leurgans SE, James BD, Holland TM, et al. Association of vitamin K with cognitive decline and neuropathology in community-dwelling older persons. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2022;8(1):e12255.

107. Presse N, Shatenstein B, Kergoat MJ, Ferland G. Low vitamin K intakes in community-dwelling elders at an early stage of Alzheimer's disease. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(12):2095-9.

108. Camacho-Barcia L, Garcia-Gavilan J, Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Aranda F, Galie S, Corella D, et al. Vitamin K dietary intake is associated with cognitive function in an older adult Mediterranean population. *Age Ageing*. 2022;51(2).

109. Sakurai K, Shen C, Ezaki Y, Inamura N, Fukushima Y, Masuoka N, et al. Effects of Matcha Green Tea Powder on Cognitive Functions of Community-Dwelling Elderly Individuals. *Nutrients*. 2020;12(12).

110. Annweiler C, Ferland G, Barberger-Gateau P, Brangier A, Rolland Y, Beauchet O. 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.

111. Ferland G, Feart C, Presse N, Lorrain S, Bazin F, Helmer C, et al. Vitamin K Antagonists and Cognitive Function in Older Adults: The Three-City Cohort Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(10):1356-62.

112. Brangier A, Ferland G, Rolland Y, Gautier J, Feart C, Annweiler C. Vitamin K Antagonists and Cognitive Decline in Older Adults: A 24-Month Follow-Up. *Nutrients*. 2018;10(6).

113. Annweiler C, Denis S, Duval G, Ferland G, Bartha R, Beauchet O. Use of Vitamin K Antagonists and Brain Volumetry in Older Adults: Preliminary Results From the GAIT Study. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(10):2199-202.

114. Munroe PB, Olgunturk RO, Fryns JP, Van Maldergem L, Zierysen F, Yuksel B, et al. Mutations in the gene encoding the human matrix Gla protein cause Keutel syndrome. *Nat Genet.* 1999;21(1):142-4.
115. Li Q, Jiang Q, Pfendner E, Varadi A, Uitto J. Pseudoxanthoma elasticum: clinical phenotypes, molecular genetics and putative pathomechanisms. *Exp Dermatol.* 2009;18(1):1-11.
116. Fraser JD, Price PA. Lung, heart, and kidney express high levels of mRNA for the vitamin K-dependent matrix Gla protein. Implications for the possible functions of matrix Gla protein and for the tissue distribution of the gamma-carboxylase. *J Biol Chem.* 1988;263(23):11033-6.
117. Luo G, Ducey P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature.* 1997;386(6620):78-81.
118. Cancela ML, Conceicao N, Laize V. Gla-rich protein, a new player in tissue calcification? *Adv Nutr.* 2012;3(2):174-81.
119. Viegas CSB, Costa RM, Santos L, Videira PA, Silva Z, Araujo N, et al. Gla-rich protein function as an anti-inflammatory agent in monocytes/macrophages: Implications for calcification-related chronic inflammatory diseases. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177829.
120. Viegas CS, Rafael MS, Enriquez JL, Teixeira A, Vitorino R, Luis IM, et al. Gla-rich protein acts as a calcification inhibitor in the human cardiovascular system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(2):399-408.
121. Jin CW, Wang H, Chen YQ, Tang MX, Fan GQ, Wang ZH, et al. Gas6 delays senescence in vascular smooth muscle cells through the PI3K/Akt/FoxO signaling pathway. *Cell Physiol Biochem.* 2015;35(3):1151-66.
122. Son BK, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ota H, et al. Statins protect human aortic smooth muscle cells from inorganic phosphate-induced calcification by restoring Gas6-Axl survival pathway. *Circ Res.* 2006;98(8):1024-31.
123. Muhire G, Racine MC, Ouliass B, Girouard H, Ferland G. Positive effects of vitamin K on arterial calcification, cerebral blood flow and cognition in a murine model of arterial calcification. *Curr Devel Nutr.* 2020(4, Suppl 2):1204.
124. Ferland G, Pham M, Zhang C, Lesage F, Ouliass B. Vitamin K improves vascular stiffness and cognition in atherosclerotic mice. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2022;47(4, Suppl 1):S15.

125. Schurgers LJ, Spronk HM, Soute BA, Schiffers PM, DeMey JG, Vermeer C. Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats. *Blood*. 2007;109(7):2823-31.
126. Shea MK, Booth SL, Weiner DE, Brinkley TE, Kanaya AM, Murphy RA, et al. Circulating Vitamin K Is Inversely Associated with Incident Cardiovascular Disease Risk among Those Treated for Hypertension in the Health, Aging, and Body Composition Study (Health ABC). *J Nutr*. 2017;147(5):888-95.
127. Shea MK, Booth SL, Miller ME, Burke GL, Chen H, Cushman M, et al. Association between circulating vitamin K1 and coronary calcium progression in community-dwelling adults: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(1):197-208.
128. Xu C, Cuning Y, Chun G, Min W, Jun L, Xueyun H, et al. The relationship between serum vitamin K concentration and coronary artery calcification in middle-aged and elderly people. *Clin Chim Acta*. 2022;531:325-30.
129. Juanola-Falgarona M, Salas-Salvado J, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Estruch R, Ros E, et al. Dietary intake of vitamin K is inversely associated with mortality risk. *J Nutr*. 2014;144(5):743-50.
130. Shea MK, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Dallal GE, Dawson-Hughes B, Ordovas JM, et al. Vitamin K supplementation and progression of coronary artery calcium in older men and women. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(6):1799-807.
131. Brandenburg VM, Reinartz S, Kaesler N, Kruger T, Dirrichs T, Kramann R, et al. Slower Progress of Aortic Valve Calcification With Vitamin K Supplementation: Results From a Prospective Interventional Proof-of-Concept Study. *Circulation*. 2017;135(21):2081-3.
132. Bellinge JW, Francis RJ, Lee SC, Bondonno NP, Sim M, Lewis JR, et al. The effect of vitamin K1 on arterial calcification activity in subjects with diabetes mellitus: a post hoc analysis of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2022;115(1):45-52.
133. Erkkila AT, Booth SL, Hu FB, Jacques PF, Manson JE, Rexrode KM, et al. Phylloquinone intake as a marker for coronary heart disease risk but not stroke in women. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59(2):196-204.

134. Erkkila AT, Booth SL, Hu FB, Jacques PF, Lichtenstein AH. Phylloquinone intake and risk of cardiovascular diseases in men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17(1):58-62.
135. Shao C, Wang J, Tian J, Tang YD. Coronary Artery Disease: From Mechanism to Clinical Practice. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1177:1-36.
136. Jefferson AL, Himali JJ, Beiser AS, Au R, Massaro JM, Seshadri S, et al. Cardiac index is associated with brain aging: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2010;122(7):690-7.
137. Wessinger C, Hafer-Macko C, A SR. Vitamin K Intake in Chronic Stroke: Implications for Dietary Recommendations. *Nutrients.* 2020;12(10).
138. Cantin J, Latour E, Ferland-Verry R, Morales Salgado S, Lambert J, Faraj M, et al. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire focused on the Mediterranean diet for the Quebec population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016;26(2):154-61.
139. Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D, et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ.* 2014;348:g1687.
140. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010;340:c332.
141. Chan AW, Tetzlaff JM, Gotzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ.* 2013;346:e7586.
142. Newkirk LA, Kim JM, Thompson JM, Tinklenberg JR, Yesavage JA, Taylor JL. Validation of a 26-point telephone version of the Mini-Mental State Examination. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2004;17(2):81-7.
143. Département des Sciences des aliments et de nutrition de l'Université Laval. *Nutrific* 2018 [cited 07.12.2022. Available from: <https://nutrific.fsaa.ulaval.ca/index.php?pg=accueil>].
144. 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;109(7):1251-5.
145. Washburn RA, McAuley E, Katula J, Mihalko SL, Boileau RA. The physical activity scale for the elderly (PASE): evidence for validity. *J Clin Epidemiol.* 1999;52(7):643-51.

146. Éduc'alcool. Les niveaux de consommation d'alcool à faible risque 2011 [cited 07.12.2022]. Available from: <https://www.educalcool.qc.ca/informer/sante-bien-etre/exces-risques-moderation/les-niveaux-de-consommation-dalcool-a-faible-risque/>.
147. Alex A, Abbott KA, McEvoy M, Schofield PW, Garg ML. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive decline in non-demented adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2020;78(7):563-78.
148. Wang R, Wang W, Hu P, Zhang R, Dong X, Zhang D. Association of Dietary Vitamin D Intake, Serum 25(OH)D(3), 25(OH)D(2) with Cognitive Performance in the Elderly. *Nutrients.* 2021;13(9).
149. La Fata G, Weber P, Mohajeri MH. Effects of vitamin E on cognitive performance during ageing and in Alzheimer's disease. *Nutrients.* 2014;6(12):5453-72.
150. Landais E, Djossinou, D. Les mesures de la consommation alimentaire individuelle : des méthodes en fonction des objectifs visés. In: Quae, editor. *Méthodes d'investigation de l'alimentation et des mangeurs.* Versailles, France 2021. p. 23-37.
151. Rampersad C, Brar R, Connelly K, Komenda P, Rigatto C, Prasad B, et al. Association of Physical Activity and Poor Health Outcomes in Patients With Advanced CKD. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(3):391-8.
152. Bortone I, Castellana F, Lampignano L, Zupo R, Moretti B, Giannelli G, et al. Activity Energy Expenditure Predicts Clinical Average Levels of Physical Activity in Older Population: Results from Salus in Apulia Study. *Sensors (Basel).* 2020;20(16).
153. Widajanti N, Soelistijo S, Hadi U, Thaha M, Aditiawardana, Widodo, et al. Association between Sarcopenia and Insulin-Like Growth Factor-1, Myostatin, and Insulin Resistance in Elderly Patients Undergoing Hemodialysis. *J Aging Res.* 2022;2022:1327332.
154. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-98.
155. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR, Fanjiang G. *Mini-Mental State Examination User's Guide.* Odessa, FL, USA 2001.
156. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-9.

157. Roalf DR, Moberg PJ, Xie SX, Wolk DA, Moelter ST, Arnold SE. Comparative accuracies of two common screening instruments for classification of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging. *Alzheimers Dement*. 2013;9(5):529-37.
158. Naiberg MR, Newton DF, Goldstein BI. Flow-Mediated Dilation and Neurocognition: Systematic Review and Future Directions. *Psychosom Med*. 2016;78(2):192-207.
159. Dixon K, LaMonica H, Duffy SL, Phillips CL, Grunstein RR, Naismith SL, et al. Arterial stiffness relates to executive dysfunction in later life. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2020;27(1):140-51.
160. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front Pharmacol*. 2013;4:91.
161. Gagnon C, Saillant K, Olmand M, Gayda M, Nigam A, Bouabdallaoui N, et al. Performances on the Montreal Cognitive Assessment Along the Cardiovascular Disease Continuum. *Arch Clin Neuropsychol*. 2022;37(1):117-24.
162. Greaves D, Psaltis PJ, Ross TJ, Davis D, Smith AE, Boord MS, et al. Cognitive outcomes following coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis of 91,829 patients. *Int J Cardiol*. 2019;289:43-9.
163. Lovden M, Fratiglioni L, Glymour MM, Lindenberger U, Tucker-Drob EM. Education and Cognitive Functioning Across the Life Span. *Psychol Sci Public Interest*. 2020;21(1):6-41.
164. Santé Canada. Lignes directrices canadiennes pour la classification du poids chez les adultes - Le nomogramme de l'indice de masse corporelle 2003 [cited 13.12.2022. Available from: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/aliments-nutrition/saine-alimentation/poids-sante/lignes-directrices-classification-poids-chez-adultes/nomogramme-indice-masse-corporelle.html>.
165. Piche ME, Poirier P, Lemieux I, Despres JP. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):103-13.
166. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(3):177-89.

167. Santé Canada. Vitamine D 2022 [cited 17.12.2022. Available from: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/nutriments/vitamine-d.html>].
168. Farina N, Llewellyn D, Isaac M, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD002854.
169. Dominguez LJ, Veronese N, Vernuccio L, Catanese G, Inzerillo F, Salemi G, et al. Nutrition, Physical Activity, and Other Lifestyle Factors in the Prevention of Cognitive Decline and Dementia. *Nutrients*. 2021;13(11).
170. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert C, Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S10-S5.
171. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert C, Imran SA, Agarwal G, Bajaj HS, Ross S. Targets for Glycemic Control. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S42-S6.
172. Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2013;29(2):151-67.
173. Anton SD, Ebner N, Dzierzewski JM, Zlatar ZZ, Gurka MJ, Dotson VM, et al. Effects of 90 Days of Resveratrol Supplementation on Cognitive Function in Elders: A Pilot Study. *J Altern Complement Med*. 2018;24(7):725-32.
174. Mastroiacovo D, Kwik-Urbe C, Grassi D, Necozone S, Raffaele A, Pistacchio L, et al. Cocoa flavanol consumption improves cognitive function, blood pressure control, and metabolic profile in elderly subjects: the Cocoa, Cognition, and Aging (CoCoA) Study--a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(3):538-48.
175. Atkinson TM, Rodriguez VM, Gordon M, Avildsen IK, Emanu JC, Jewell ST, et al. The Association Between Patient-Reported and Objective Oral Anticancer Medication Adherence Measures: A Systematic Review. *Oncol Nurs Forum*. 2016;43(5):576-82.
176. Westerterp KR, Goris AH. Validity of the assessment of dietary intake: problems of misreporting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002;5(5):489-93.
177. Poti F, Santi D, Spaggiari G, Zimetti F, Zanotti I. Polyphenol Health Effects on Cardiovascular and Neurodegenerative Disorders: A Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2).

178. Cicero AFG, Fogacci F, Banach M. Botanicals and phytochemicals active on cognitive decline: The clinical evidence. *Pharmacol Res.* 2018;130:204-12.
179. Tome-Carneiro J, Visioli F. Polyphenol-based nutraceuticals for the prevention and treatment of cardiovascular disease: Review of human evidence. *Phytomedicine.* 2016;23(11):1145-74.
180. Taguchi C, Kishimoto Y, Fukushima Y, Kondo K. Validation of Food-Frequency Questionnaires for Polyphenol Intake in Japanese Adults. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2021;67(1):72-5.
181. Hoge A, Guillaume M, Albert A, Tabart J, Dardenne N, Donneau AF, et al. Validation of a food frequency questionnaire assessing dietary polyphenol exposure using the method of triads. *Free Radic Biol Med.* 2019;130:189-95.
182. United States Department of Agriculture (USDA). USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods. Release 3.2 (November 2015) 2015 [cited 12.12.2022. Available from: <https://data.nal.usda.gov/dataset/usda-database-flavonoid-content-selected-foods-release-32-november-2015>
183. Rothwell JA, Perez-Jimenez J, Neveu V, Medina-Remon A, M'Hiri N, Garcia-Lobato P, et al. Phenol-Explorer 3.0: a major update of the Phenol-Explorer database to incorporate data on the effects of food processing on polyphenol content. *Database (Oxford).* 2013;2013:bat070.
184. Alisi L, Cao R, De Angelis C, Cafolla A, Caramia F, Cartocci G, et al. The Relationships Between Vitamin K and Cognition: A Review of Current Evidence. *Front Neurol.* 2019;10:239.
185. Santé Canada. Guide alimentaire canadien 2019 [cited 20.12.2022. Available from: <https://guide-alimentaire.canada.ca/fr/recommandations-en-matiere-dalimentation-saine/prenez-habitude-de-manger-legumes-fruits-grains-entiers-proteines/>.
186. Kim J, Parish AL. Polypharmacy and Medication Management in Older Adults. *Nurs Clin North Am.* 2017;52(3):457-68.

Annexes

Annexe A – Formulaire d’information et de consentement du projet NutriCog



INSTITUT DE
CARDIOLOGIE
DE MONTRÉAL



Université
de Montréal



APPROUVE / APPROVED
Comité d'éthique ICM
MHI – Research Ethics Board
Date : 21 avril 2022

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

Projet de recherche : ICM 2022-3025

Titre du projet : **NUTRICOG** – Supplémentation en vitamine K pour améliorer la cognition de patients coronariens: une étude pilote

Chercheur principal : Guylaine Ferland, PhD.

Cochercheurs : Louis Bherer, PhD; Daniel Gagnon, PhD; Anil Nigam, MD.

Commanditaires ou organismes subventionnaires : Fondation de l'Institut de Cardiologie de Montréal

PRÉAMBULE¹

Nous vous invitons à participer à ce projet de recherche parce que vous présentez une maladie coronarienne stable. Vous êtes entièrement libre d'accepter ou de refuser de participer.

Avant d'accepter de participer à ce projet et de signer ce formulaire d'information et de consentement, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent.

Ce formulaire peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au chercheur responsable du projet ou aux autres membres du personnel affectés au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

La participation simultanée à plusieurs projets de recherche peut être dangereuse pour vous. Si vous participez déjà à une étude clinique, veuillez en aviser le chercheur de l'étude.

NATURE ET OBJECTIFS DU PROJET DE RECHERCHE

Le maintien des fonctions cognitives (la mémoire, l'attention, le langage, la perception) est d'une importance capitale pour le bien-être des individus et leur capacité à mener une vie indépendante et épanouie. Certains nutriments (éléments présents dans l'alimentation).

¹ Le genre masculin, employé pour alléger le texte, désigne autant les femmes que les hommes.

semblent avoir des effets bénéfiques à la fois sur la cognition et sur les maladies coronariennes (MC) et pourraient constituer une stratégie d'intérêt pour maintenir une bonne cognition au fil du temps.

La vitamine K est une vitamine contenue principalement dans les légumes verts, certaines huiles, comme l'huile de soya et de canola, et les fines herbes. Elle est connue principalement pour son rôle dans la coagulation du sang, mais serait également bénéfique pour la santé du cerveau et des vaisseaux sanguins.

Ce projet est une étude pilote visant à fournir des informations uniques et utiles pour planifier des études de plus grande envergure chez des patients atteints de MC. L'objectif du projet est d'évaluer l'impact d'un supplément de vitamine K sur les performances cognitives d'adultes atteints de maladie coronarienne stable. Nous voulons également étudier l'effet de ce supplément sur la santé vasculaire et sur le métabolisme du glucose (sucre présent dans le sang). Le supplément de vitamine K contiendra 0.5 mg de la vitamine soit une quantité équivalente à une portion régulière de légume vert cuit.

NOMBRE DE PARTICIPANTS ET DURÉE DE LA PARTICIPATION

Nous prévoyons recruter 38 patients à la clinique externe de l'Institut de Cardiologie de Montréal (ICM) et au Centre de prévention et de réadaptation cardiovasculaire (EPIC) de l'ICM. L'étude se déroulera au Centre EPIC, et votre participation durera 12 semaines.

FINANCEMENT DU PROJET DE RECHERCHE

Le chercheur responsable du projet a reçu un financement de la Fondation de l'ICM pour mener à bien ce projet de recherche.

DÉROULEMENT DU PROJET DE RECHERCHE

Si vous décidez de participer à l'étude, vous serez assigné à l'un des groupes suivants :

- Groupe expérimental : Environ 19 participants seront assignés à la prise d'un supplément de 0.5 mg de vitamine K une fois par jour pendant 12 semaines.
- Groupe placebo : Environ 19 participants seront assignés à la prise d'un placebo une fois par jour pendant 12 semaines.

Le supplément et le placebo sont sous forme liquide à prendre oralement à l'aide d'une seringue. Tous les détails concernant le moment et la méthode d'administration vous seront expliqués par l'équipe de recherche. Le placebo aura une composition semblable à celle du supplément, mais sera exempt de la vitamine K contenue dans le supplément. Nous voulons comparer le supplément avec un placebo pour être sûrs que l'impact sur la cognition, la santé vasculaire et le métabolisme du glucose n'est pas dû à une coïncidence.

Ce projet de recherche est randomisé, ce qui signifie que vous serez affecté au groupe expérimental ou au groupe placebo. Votre affectation à l'un ou l'autre groupe suivra un processus aléatoire (au hasard); vous ne pourrez donc pas choisir votre groupe. Pour mener à bien ce projet de recherche, 1 personne sur 2 (50 %) sera affectée au groupe expérimental et 1 personne sur 2 (50 %) sera affectée au groupe placebo.

Ce projet est également à double insu, ce qui signifie que ni vous ni l'équipe de recherche ne saurez si vous faites partie du groupe expérimental ou du groupe placebo. Cependant,

en cas d'urgence, nous pouvons être amenés à briser le code aveugle, afin de mieux traiter votre condition.

Si vous acceptez de participer à cette étude, votre dossier médical, y compris votre identité, comme votre nom, votre sexe, votre date de naissance, votre origine ethnique, votre état de santé passé et actuel, votre mode de vie, ainsi que les résultats de tous les tests, examens et procédures qui seront effectués, seront consultés par l'équipe de recherche.

La période d'intervention est de 12 semaines, nous ne prévoyons pas vous contacter pour un suivi une fois l'étude terminée.

Le nutriment que nous allons tester est la vitamine K, une vitamine produite par les plantes et qui se trouve dans divers groupes d'aliments notamment les légumes verts (ex. chou frisé, épinard, brocoli), certaines huiles (ex. canola) et les fines herbes fraîches ou séchées. Le supplément de vitamine K contiendra 0.5 mg de la vitamine soit une quantité équivalente à environ ½ tasse (125 ml) de chou frisé (kale) cuit. Toutefois, afin de faciliter l'intervention, la vitamine K sera administrée sous forme liquide (sirop). Cette quantité est tout à fait sécuritaire puisqu'il n'existe aucune toxicité associée à la vitamine K.

Vous serez invité à vous rendre au Centre EPIC à quatre reprises au cours de l'étude pendant 1.5 à 6 (maximum) heures par visite (voir le tableau ci-dessous pour les détails).

Le tableau suivant résume votre participation au projet de recherche.

	Visite initiale Semaine 0 (T0)	2 ^e visite Semaine 4 (T4)	3 ^e visite Semaine 8 (T8)	Visite finale Semaine 12 (T12)
Durée (approximation)	6 heures	1.5 heures	1.5 heures	6 heures
Lieu	Centre EPIC	Centre EPIC	Centre EPIC	Centre EPIC
Procédures				
Formulaire de consentement	X			
Prise de sang	X	X	X	X
Déjeuner	X	X	X	X
Questionnaire socio démographique et médical	X	X	X	X
Mesures anthropométriques	X			X
Questionnaire alimentaire spécifique à la vitamine K	X			X
Questionnaire d'activité physique	X	X	X	X
Tests cognitifs	X			X
Tests vasculaires	X			X

	Visite initiale Semaine 0 (T0)	2 ^e visite Semaine 4 (T4)	3 ^e visite Semaine 8 (T8)	Visite finale Semaine 12 (T12)
Durée (approximation)	6 heures	1.5 heures	1.5 heures	6 heures
Lieu	Centre EPIC	Centre EPIC	Centre EPIC	Centre EPIC
Procédures				
Remise du supplément / placebo et des seringues orales	X	X	X	
Apports alimentaires des dernières 24 heures		X	X	X

Visite initiale : Après avoir lu et signé le formulaire de consentement, l'infirmière de recherche effectuera une prise de sang à jeun depuis les 8 dernières heures (environ 12 ml, ~1 cuillère à soupe). Le sang sera prélevé pour des analyses nutritionnelles et d'autres analyses standards (i.e. glucose, cholestérol). Ensuite, vous serez invité à compléter les tests vasculaires (fonction relaxante des cellules de l'artère du bras, rigidité de l'aorte et vitesse du flux sanguin d'une artère cérébrale (description complète ci-après) qui dureront maximum 2 heures. Un déjeuner vous sera offert juste après.

Vous rencontrerez ensuite l'assistante de recherche qui mesurera votre poids et votre taille. Elle vous posera également des questions sur votre historique de santé et vos données sociodémographiques de base (ex. âge, éducation, tabagisme). Aussi, elle remplira avec vous un questionnaire qui documentera votre activité physique au cours du mois précédent, et un questionnaire alimentaire spécifique à la vitamine K.

De plus, l'assistante de recherche vous remettra le supplément ou le placebo et les seringues orales en quantité équivalente à un mois de traitement, soit la quantité dont vous aurez besoin jusqu'à votre prochaine visite au Centre EPIC. Les instructions d'administration vous seront également données. Il vous sera demandé de prendre le supplément ou le placebo le matin avec de la nourriture. Finalement, vous serez invité à compléter les tests cognitifs (mémoire, attention, temps de réaction ; description ci-après). La durée totale de cette visite sera d'environ 6 heures.

2^e visite : Lors de la deuxième visite au Centre EPIC (semaine 4), l'infirmière de recherche effectuera une prise de sang à jeun depuis les 8 dernières heures environ 12 ml, ~1 cuillère à soupe) pour les analyses nutritionnelles et les autres analyses.

Après le déjeuner, vous rencontrerez l'assistante de recherche, qui vous remettra le supplément ou le placebo et les seringues orales en quantité nécessaire pour le mois suivant. Elle remplira à nouveau avec vous le questionnaire qui documentera votre activité physique au cours du dernier mois et un questionnaire sur vos apports alimentaires des dernières 24 heures et vous interrogera sur tout événement médical que vous auriez pu rencontrer au cours du dernier mois. Elle documentera également votre appréciation du supplément. La visite devrait durer environ 1.5 heures.

3^e visite : Lors de votre troisième visite au Centre EPIC (semaine 8), l'infirmière de recherche effectuera une prise de sang à jeun depuis les 8 dernières heures (environ 12 ml, ~1 cuillère à soupe) pour les analyses nutritionnelles et les autres analyses.

Après le déjeuner, vous rencontrerez l'assistante de recherche, qui vous remettra le supplément ou le placebo et les seringues en quantité nécessaire pour le dernier mois de traitement. L'assistante de recherche remplira à nouveau avec vous le questionnaire qui documentera votre activité physique au cours du dernier mois et le questionnaire sur vos apports alimentaires des dernières 24 heures et vous interrogera sur tout événement médical que vous auriez pu rencontrer au cours du dernier mois. Elle documentera également votre appréciation du supplément. La durée de cette visite sera d'environ 1.5 heures.

Visite finale : Lors de votre dernière visite au Centre EPIC (semaine 12), une prise de sang à jeun depuis les 8 dernières heures (environ 12 ml, ~1 cuillère à soupe) sera effectuée pour les analyses nutritionnelles et les autres analyses, après quoi vous serez invité à compléter les tests vasculaires (les mêmes qu'à la visite initiale; décrit en détail ci-après) qui dureront au maximum 2 heures. Un déjeuner vous sera offert juste après.

Vous rencontrerez ensuite l'assistante de recherche, qui mesurera votre poids et vous interrogera sur tout événement médical que vous auriez pu rencontrer au cours de l'étude. Elle remplira également avec vous les mêmes questionnaires sur l'alimentation (apports alimentaires des dernières 24 heures et questionnaire spécifique à la vitamine K) et sur l'activité physique que ceux précédemment complétés. Ensuite, vous serez invité à compléter les tests cognitifs (les mêmes qu'à la visite initiale; décrit en détail ci-après). Cette visite devrait durer environ 6 heures.

Prises de sang et analyses sanguines

Votre participation à cette étude nécessitera que nous vous prélevions ~4 cuillères à soupe de sang. Ce sang sera utilisé pour des analyses nutritionnelles et d'autres analyses pertinentes. Si un échantillon de sang devait être perdu ou endommagé, nous pourrions vous demander de fournir un échantillon supplémentaire.

1. **Analyses nutritionnelles :** Les échantillons de sang recueillis pour les analyses nutritionnelles seront envoyés au laboratoire de Guylaine Ferland à l'ICM. Ces échantillons de sang seront détruits une fois les analyses terminées.
2. **Autres analyses :** Les échantillons de sang recueillis pour les autres analyses (i.e. glucose, cholestérol) seront envoyés au laboratoire clinique de l'ICM. Ces échantillons de sang seront détruits une fois les analyses terminées.

Tests vasculaires - Comme mentionné plus haut les tests seront décrits en détail ci-après.

Aux visites initiale et finale, nous étudierons 1) la fonction relaxante des cellules de l'artère du bras, 2) nous mesurerons la rigidité de l'aorte, la plus grosse artère du corps qui sort du cœur, et 3) nous mesurerons la vitesse du flux sanguin d'une artère cérébrale nommée l'artère cérébrale moyenne. Voici comment l'équipe s'y prendra :

1. La fonction relaxante des cellules de l'artère du bras sera mesurée à l'aide d'un appareil à pression et d'un appareil à ultrason : sera évaluée par la dilatation

induite par deux mécanismes : (a) l'augmentation soudaine du débit induit par l'occlusion d'un brassard (b) l'administration de la nitroglycérine (vaporisateur sous la langue), un médicament ayant un effet de relaxation par un autre mécanisme que celui induit par l'augmentation du débit.

- a. Dilatation induite par une augmentation de débit : cette procédure mesure la capacité de vos vaisseaux sanguins à s'élargir (se dilater) en réponse à une augmentation soudaine du débit sanguin. Pour ce faire, un brassard (comme un appareil à pression) est gonflé pendant cinq minutes sur votre bras. Après cinq minutes, la pression à l'intérieur du brassard est relâchée et nous mesurerons l'élargissement de votre artère avec un appareil à ultrason. Pendant ce test, nous mesurerons aussi la vitesse à laquelle le sang circule dans les vaisseaux sanguins de la peau, ce qui constitue un indice de la réactivité microcirculatoire. La mesure se fait à l'aide d'un laser-doppler (vélocimètre) placé sur l'avant-bras.
 - b. Dilatation de l'artère brachiale induite par la nitroglycérine : L'équipe de recherche procédera à l'administration d'un médicament qui induit la dilatation des artères, soit la nitroglycérine. L'équipe comparera la taille de votre artère à l'aide d'un appareil à ultrasons avant et après l'administration de la nitroglycérine sous la langue.
2. La rigidité de l'aorte, la grosse artère qui sort du cœur, sera mesurée avec un appareil à pression spécialisé dit de tonométrie. Cet appareil est placé sur votre cou près de l'artère carotide et sur l'artère de votre cuisse pour mesurer votre pouls à l'artère carotidienne (artère du cou) et à l'artère fémorale (artère de la cuisse); chaque fois que votre cœur se contracte et expulse le sang dans l'aorte, cela crée une dilatation passive de l'aorte sous l'effet de la pression, puis de la carotide dans votre cou. Votre pression sanguine sera prise au début du test et des électrodes seront placées sur votre poitrine pour mesurer l'activité électrique de votre cœur.
 3. Finalement, nous mesurerons la vitesse du flux sanguin dans l'artère cérébrale moyenne à l'aide d'un appareil permettant de mesurer l'air respiré que nous enrichissons de CO₂. Nous vous demanderons de respirer à travers un embout buccal relié à une valve tout en portant un pince-nez. Vous respirerez d'abord de l'air ambiant à travers l'embout buccal pour obtenir des mesures de base à l'aide d'un appareil à ultrasons appelé Doppler transcrânien, avec une petite sonde de la taille d'un bouton placée de chaque côté de votre tête. Ensuite, la valve reliée à l'embout buccal sera tournée de telle sorte que vous respirerez à partir d'un réservoir de gaz contenant plus de CO₂ pendant 5 minutes tandis que nous mesurerons la vitesse du flux sanguin dans votre artère cérébrale. À la fin de cette période de 5 minutes, la valve sera retournée à l'air ambiant.

Tests cognitifs Comme mentionné plus haut, les tests seront décrits en détail ci-après.

Nous effectuerons une évaluation de votre mémoire, de votre attention et de votre temps de réaction à l'aide de tests neuropsychologiques cliniques (tests papier crayon), ainsi que de tâches sur tablette. Les tests seront administrés par un neuropsychologue ou un assistant de recherche formé et supervisé.

COLLABORATION DU PARTICIPANT

En signant ce formulaire de consentement, vous acceptez de suivre les instructions de l'équipe de recherche, d'assister aux visites prévues dans le cadre de l'étude et de vous soumettre aux évaluations requises pour l'étude.

Vous devez informer dès que possible un membre de l'équipe de recherche si vous ressentez des symptômes ou des effets secondaires inhabituels, car ceux-ci pourraient avoir un impact sur votre santé. Ils sont joignables aux numéros de téléphone indiqués dans la section « Identification des personnes-ressources ».

Pendant toute la durée de l'étude, nous vous demanderons de :

- Ne pas participer à un autre projet de recherche en même temps
- Maintenir le même niveau d'activité physique
- Maintenir votre régime alimentaire habituel
- Maintenir votre poids corporel autant que possible

Par ailleurs, advenant l'oubli d'une dose du supplément, nous n'avez qu'à poursuivre votre traitement le jour suivant.

Vous acceptez de vous présenter aux quatre visites au Centre EPIC à jeun depuis les 8 dernières heures (sans manger ni boire excepté de l'eau) afin de garantir l'exactitude des tests sanguins.

De plus, lors des visites initiales et finales, l'équipe de recherche effectuera différents tests vasculaires et cognitifs. Pour ces tests, nous vous demanderons la préparation suivante :

- Éviter les activités physiques pendant plus de 24 heures avant le test
- Éviter l'alcool et les aliments/boissons qui contiennent de la caféine ou qui sont riches en polyphénols (raisins, mûres, myrtilles, fraises, framboises, noix, cacao, thé vert ou vin rouge) pendant plus de 12 heures avant le test
- Ne pas fumer six heures avant le test
- Évitez tout médicament utilisé pour le traitement de la dysfonction érectile, comme le Viagra ou le Cialis, pendant les 24 heures avant le test. Ces médicaments peuvent interagir avec la nitroglycérine qui sera utilisée pour déterminer la fonction de relaxation de vos vaisseaux sanguins
- Si applicable, porter des lunettes ou des appareils auditifs pour l'évaluation cognitive.

RISQUES ASSOCIÉS AU PROJET DE RECHERCHE

En participant à ce projet de recherche, vous pourriez être exposés à des risques particuliers, voire inconnus, inattendus ou imprévisibles. La présente section vise à décrire les risques prévisibles associés à votre participation à ce projet de recherche.

Les risques associés aux traitements cliniques usuels que vous recevez vous ont déjà été expliqués par un médecin et ne sont pas décrits dans cette section puisqu'ils ne font pas partie de la recherche.

Risques associés à la prise de vitamine K. Il n'existe pas d'effets secondaires associés à la prise de vitamine K. Cette vitamine n'a aucune toxicité connue.

Risques associés avec la nitroglycérine. La nitroglycérine peut interagir avec les médicaments utilisés pour le traitement de la dysfonction érectile, tels que le Viagra et le Cialis. Pour éviter toute interaction potentielle, vous devez déclarer à l'équipe de recherche si vous utilisez de tels médicaments. Si tel est le cas, nous vous demanderons de vous abstenir de prendre ce médicament pendant les 24 heures précédant les visites initiale et finale de l'étude. L'équipe de recherche vous demandera également si vous avez pris ce médicament, à votre arrivée pour chacune de ces visites. Si vous répondez que vous avez pris ce médicament au cours des 24 dernières heures, le test à la nitroglycérine ne sera pas effectué. Vous pourrez ressentir des maux de tête, une faiblesse ou des vertiges après avoir reçu la nitroglycérine. Cependant, ces effets secondaires sont peu fréquents, car ils surviennent principalement lors du passage de la position couchée à la position debout et en cas de surdosage. Pendant le test, vous resterez allongé jusqu'à dix minutes après l'administration du médicament. En outre, vous ne recevrez qu'une seule dose de 0,4 mg. Le risque de surdosage est donc très faible.

Tests cognitifs. Il est à noter que le personnel qui procédera à ces évaluations a reçu une formation à cet effet et possède une formation universitaire en psychologie. Dans le cas où le personnel observe une difficulté significative au niveau cognitif et/ou psychologique, les mesures nécessaires seront prises pour vous diriger vers les ressources appropriées. Au besoin, une référence externe sera faite auprès de l'un de nos neuropsychologues. Veuillez noter que les tests neuropsychologiques utilisés dans cette étude sont des outils de dépistage généraux et ne sont pas utilisés à des fins de diagnostic.

Pandémie COVID-19. Dans la situation actuelle de la pandémie du COVID-19, des risques reliés à la propagation du virus peuvent être encourus lors de votre déplacement et en vous présentant au centre de recherche. Le personnel fait tout le nécessaire afin de vous protéger et de minimiser les risques. Les règles en prévention et contrôle des infections sont appliquées rigoureusement, que ce soit en lien avec le port des équipements de protection individuelle, l'hygiène des mains et la désinfection des surfaces et des équipements.

INCONVÉNIENTS ASSOCIÉS AU PROJET DE RECHERCHE

Outre le temps passé à votre participation à l'étude et le temps lié aux déplacements, ce projet pourrait être associé aux inconvénients suivants :

Prises de sang. Les prises de sang pourraient entraîner une petite ecchymose (appelée hématome) ou une sensibilité accrue près du point de ponction comme toute autre prise de sang.

Tests vasculaires.

- Dilatation induite par une augmentation de débit. Vous pourrez ressentir un certain inconfort pendant que le brassard est gonflé (5 minutes) sur votre bras. Le membre de l'équipe sera attentif à vos demandes tout au long du test.
- Réactivité cérébrovasculaire. Vous pourrez ressentir un certain inconfort en respirant l'air riche en CO₂, car cela pourrait augmenter votre rythme respiratoire. Le membre de l'équipe sera attentif à vos demandes tout au long du test.

Tests cognitifs. Effectuer des tests neuropsychologiques peut être frustrant. Cependant, ces tests ne sont pas conçus pour obtenir une performance parfaite. Nous vous demandons donc de faire de votre mieux. Un neuropsychologue ou un étudiant en psychologie formé par le neuropsychologue fera l'évaluation avec vous. Le temps nécessaire pour les passer peut également être considéré comme un inconvénient.

AVANTAGES

Il se peut que vous retiriez un bénéfice personnel de votre participation à ce projet de recherche, mais on ne peut vous l'assurer. Par ailleurs, les résultats obtenus contribueront à l'avancement des connaissances scientifiques dans ce domaine.

PARTICIPATION VOLONTAIRE ET DROIT DE RETRAIT

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de ce projet de recherche à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en informant le chercheur responsable du projet de recherche ou un membre de l'équipe de recherche.

Votre médecin est un des investigateurs dans ce projet de recherche. À ce titre, il se préoccupe avant tout de votre bien-être et aussi de l'accomplissement du projet de recherche. Avant d'y participer ou en tout temps au cours du projet, vous souhaitez peut-être obtenir l'opinion d'un médecin qui ne participe pas à cette étude. Vous n'êtes tenu en aucun cas de participer à quelque étude qui vous est proposée.

Votre décision de ne pas participer à ce projet de recherche ou de vous en retirer n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins et des services auxquels vous avez droit ou sur votre relation avec les équipes qui les dispensent.

Le chercheur responsable de ce projet de recherche, le comité d'éthique de la recherche ou l'organisme subventionnaire peuvent mettre fin à votre participation, sans votre consentement. Cela peut se produire si de nouvelles découvertes ou informations indiquent que votre participation au projet de recherche n'est plus dans votre intérêt, si vous ne respectez pas les consignes du projet de recherche ou encore s'il existe des raisons administratives d'abandonner le projet.

Cependant, avant de vous retirer de ce projet de recherche, nous vous suggérons, à des fins de sécurité, de prendre part à une évaluation finale.

Si vous vous retirez du projet de recherche ou si vous êtes retiré du projet, aucune autre donnée ne sera recueillie et aucun autre échantillon ne sera prélevé. L'information et les échantillons de sang déjà recueillis dans le cadre de ce projet de recherche seront néanmoins conservés, analysés ou utilisés pour assurer l'intégrité du projet de recherche, comme le précise ce document.

Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement du projet de recherche qui pourrait avoir un effet sur votre décision de continuer à y participer vous sera communiquée rapidement.

CONFIDENTIALITÉ

Durant votre participation à ce projet de recherche, le chercheur responsable du projet ainsi que l'équipe de recherche recueilleront, dans un dossier de recherche, les

renseignements vous concernant et nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques du projet de recherche.

Ces renseignements peuvent comprendre les informations contenues dans votre dossier médical y compris votre identité, dont votre nom, votre sexe, votre date de naissance et votre origine ethnique, votre état de santé passé et présent, vos habitudes de vie ainsi que les résultats de tous les tests, examens et procédures qui seront réalisés.

Toutes les données recueillies (y compris les renseignements personnels et les échantillons) demeureront confidentielles dans les limites prévues par la loi. Vous ne serez identifié que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable de ce projet de recherche.

Pour assurer votre sécurité, un document témoignant de votre participation i.e., une copie du Formulaire d'Information et de Consentement est versée dans votre dossier médical. De plus, les résultats de certains tests réalisés pour les besoins de la recherche pourraient y être versés selon le contexte. Par conséquent, toute personne ou compagnie à qui vous donnerez accès à votre dossier médical aura accès à ces informations.

Ces données de recherche seront conservées pendant au moins 25 ans après la fin de l'étude par le chercheur responsable de ce projet de recherche.

Les données de recherche pourront être publiées ou faire l'objet de discussions scientifiques, mais ne permettront pas de vous identifier.

À des fins de surveillance, de contrôle, de protection, de sécurité et d'autorisation du médicament à l'étude par les organismes réglementaires, votre dossier de recherche ainsi que votre dossier médical pourront être consultés par une personne mandatée par des organismes réglementaires, au Canada ou à l'étranger, tels que Santé Canada, ainsi que par des représentants autorisés du promoteur, de l'établissement ou du comité d'éthique de la recherche. Ces personnes et ces organismes auront accès à vos données personnelles, mais ils adhèrent à une politique de confidentialité.

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier les renseignements recueillis et les faire rectifier au besoin.

Par ailleurs, l'accès à certaines informations avant la fin du projet de recherche pourrait impliquer que vous soyez retiré du projet afin d'en préserver l'intégrité.

COMMUNICATION DES RÉSULTATS GÉNÉRAUX

Vous pourrez connaître les résultats généraux de cette étude si vous en faites la demande au chercheur principal à la fin de l'étude.

POSSIBILITÉ DE COMMERCIALISATION

Les résultats de la recherche découlant notamment de votre participation à ce projet pourraient mener à la création de produits commerciaux. Cependant, vous ne pourrez en retirer aucun avantage financier.

EN CAS DE PRÉJUDICE

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit par suite de l'administration du produit à l'étude ou de toute procédure liée à ce projet de recherche, vous recevrez tous les soins et services requis par votre état de santé.

En acceptant de participer à ce projet de recherche, vous ne renoncez à aucun de vos droits et vous ne libérez pas le médecin responsable du projet de recherche, le promoteur et l'établissement de leur responsabilité civile et professionnelle.

COMPENSATION

Les frais de stationnement liés aux quatre rencontres au Centre EPIC ainsi que les quatre déjeuners après les prises de sang à jeun vous seront remboursés.

IDENTIFICATION DES PERSONNES-RESSOURCES

Si vous avez des questions ou éprouvez des problèmes en lien avec le projet de recherche, ou si vous souhaitez vous en retirer, vous pouvez communiquer en tout temps avec le chercheur responsable ou avec une personne de l'équipe de recherche aux numéros suivants :

Institut de Cardiologie de Montréal

Guylaine Ferland, Chercheur : Tél. : 514 376-3330 (poste 3374)

Équipe de recherche : Tél. : 514 376-3330 (poste 4043)

Pour toute question concernant vos droits en tant que participant à ce projet de recherche ou si vous avez des plaintes ou des commentaires à formuler, vous pouvez communiquer avec :

Le Commissaire local aux plaintes et à la qualité des services de l'Institut de Cardiologie de Montréal au numéro suivant : 514 376-3330, poste 3398.

Approbation par le comité d'éthique de la recherche

Le comité d'éthique de la recherche et du développement des nouvelles technologies de l'Institut de cardiologie de Montréal a donné son approbation éthique au projet de recherche et en assurera le suivi.



FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Projet de recherche : ICM 2022-3025

Titre du projet : **NUTRICOG** – Supplémentation en vitamine K pour améliorer la cognition de patients coronariens: une étude pilote

Chercheur principal : Guylaine Ferland, PhD.

Cochercheurs : Louis Bherer, PhD; Daniel Gagnon, PhD; Anil Nigam, MD.

Commanditaires ou organismes subventionnaires : Fondation de l'Institut de Cardiologie de Montréal

SIGNATURE DU PARTICIPANT

J'ai pris connaissance du formulaire d'information et de consentement. On m'a expliqué le projet de recherche et le présent formulaire d'information et de consentement. On a répondu à mes questions et on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision. Après réflexion, je consens à participer à ce projet de recherche aux conditions qui y sont énoncées, incluant l'utilisation de mes données personnelles ainsi que de mes échantillons.

J'autorise l'équipe de recherche à avoir accès à mon dossier médical.

Oui Initiales : _____

Non Initiales : _____

J'autorise le chercheur responsable de la présente recherche à communiquer avec moi afin qu'il me demande si je souhaite participer à d'autres recherches.

Oui Initiales : _____

Non Initiales : _____

Nom du participant

Signature

Date (jj-mm-aaaa)

SIGNATURE DE LA PERSONNE QUI OBTIENT LE CONSENTEMENT

J'ai expliqué au participant le projet de recherche et le présent formulaire d'information et de consentement et j'ai répondu aux questions qu'il m'a posées.

<i>Nom de la personne qui obtient le consentement</i>	<i>Signature</i>	<i>Date (jj-mm-aaaa)</i>
---	------------------	--------------------------

ENGAGEMENT DU CHERCHEUR RESPONSABLE

Je certifie qu'on a expliqué au participant le présent formulaire d'information et de consentement et que l'on a répondu aux questions qu'il avait.

Je m'engage, avec l'équipe de recherche, à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et à en remettre une copie signée et datée au participant.

<i>Nom du chercheur responsable</i>	<i>Signature</i>	<i>Date (jj-mm-aaaa)</i>
-------------------------------------	------------------	--------------------------

SIGNATURE D'UN TÉMOIN

OUI NON

La signature d'un témoin est requise pour les raisons suivantes :

- Difficulté ou incapacité à lire - La personne (témoin impartial) qui appose sa signature ci-dessous atteste qu'on a lu le formulaire de consentement et qu'on a expliqué précisément le projet au (à la) participant(e), qui semble l'avoir compris.
- Incompréhension de la langue du formulaire de consentement - La personne qui appose sa signature ci-dessous a fait fonction d'interprète pour le ou la participant(e) au cours du processus visant à obtenir le consentement.

<i>Nom du témoin</i>	<i>Signature</i>	<i>Date (jj-mm-aaaa)</i>
----------------------	------------------	--------------------------

N.B. : Une copie signée et datée du présent formulaire d'information et de consentement sera déposée au dossier du participant, une copie gardée par le chercheur principal et une copie remise au participant.

Annexe B – Feuille de recrutement pour les patients

2022-3025 : NUTRICOG

Supplémentation en vitamine K pour améliorer la cognition de patients coronariens : une étude pilote

PARTICIPANT(E)S RECHERCHÉ(E)S



**INSTITUT DE
CARDIOLOGIE
DE MONTRÉAL**

APPLIÉ A
Université 
de Montréal

Pour être admissible, vous devez :
Être atteint d'une maladie coronarienne stable
Être âgé de 60 ans et plus Ne pas être sous Coumadin

Quel est le but de l'étude ?

- Évaluer l'impact d'un supplément de vitamine K sur la cognition, les fonctions vasculaires et le métabolisme du glucose (sucre dans le sang).
- Pour cette étude, nous visons à recruter 38 participants à l'Institut de Cardiologie de Montréal (ICM) et au Centre ÉPIC de l'ICM.
- Les résultats de cette étude pourraient contribuer au maintien d'une bonne cognition au fil du temps.

En quoi consiste la participation ?

- Si vous acceptez de participer à l'étude, vous serez invité à prendre un supplément ou un placebo une fois par jour pendant 12 semaines.
- Vous serez invité à vous présenter à 4 visites au centre ÉPIC de l'ICM (deux rencontres de 6 heures et deux rencontres de 1h30) afin de tester vos fonctions cognitives et vasculaires, pour faire une prise de sang et pour répondre à des questions concernant votre alimentation et votre activité physique.

Pour plus de renseignements ou pour participer, communiquez avec :
Crystèle Hogue, étudiante à la maîtrise

crystele.hogue@umontreal.ca

Annexe C – Approbation du médecin traitant pour le recrutement

AVIS AU MÉDECIN TRAITANT

Nom: _____

No de dossier: _____

Médecin traitant: _____

Crystèle Hogue

crystele.hogue@umontreal.ca

Cher docteur,

Nous croyons que le sujet ci-haut pourrait être éligible à un projet pour lequel nous recrutons présentement:

NutriCog : Supplémentation en vitamine K pour améliorer la cognition de patients coronariens, une étude pilote de 12 semaines.

Étude visant à évaluer l'impact d'un supplément de vitamine K sur la cognition, les fonctions vasculaires et le métabolisme du glucose.

(Hommes et femmes coronariens stables, 60 ans et plus, ne doit pas être sous Coumadin)

Investigateurs : Guylaine Ferland, PhD, Louis Bherer, PhD, Daniel Gagnon, PhD, Anil Nigam, MD.

Coordonnatrice : Crystèle Hogue, étudiante à la maîtrise.

Numéro du projet : 2022-3025

Projet autorisé par la Direction de la recherche et par le Comité d'éthique.

Nous avons joint à cette lettre l'affichette de description du projet qui pourra être remise au patient.

Réponse du médecin :

- J'accepte que ce patient soit pressenti pour ce projet
- Je désire en aviser moi-même le patient
- Je préfère que ce patient ne soit pas pressenti pour ce projet
- Je désire voir le patient après sa participation au projet

Signature du médecin Date

SVP, laissez la feuille au dossier, nous la récupérerons auprès du secrétariat.

Annexe D – Instructions d’administration du supplément/placebo pour les participants

Instructions – Prise du supplément

Voici un guide pour vous aider avec la prise du supplément. Nous vous demandons de prendre votre supplément **une fois par jour, avec votre déjeuner**. Il est important de garder votre bouteille à **température pièce** en tout temps et de l’entreposer à **l’abri de la lumière**. Vous devez prendre une nouvelle seringue à chaque utilisation (**1 seringue par jour**). Il est important de **conserver le sac des seringues usagées et la bouteille et de nous les rapporter à chacune de vos visites au Centre ÉPIC**.

Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5	Étape 6	Étape 7
<p>Inverser doucement 4-5 fois la bouteille. Ne pas brasser pour éviter la formation de bulles d’air.</p>	<p>Ouvrir le bouchon de la bouteille et insérer la seringue dans le bouchon.</p> 	<p>Inverser la bouteille à la verticale.</p> 	<p>Tirer lentement sur le piston de la seringue afin de prélever le liquide. Si une bulle d’air se forme, donner un petit coup avec votre doigt sur la seringue pour dégager la bulle.</p>	<p>Prélever 0.5mL, c’est-à-dire de se rendre jusqu’au chiffre .5 sur la seringue.</p> 	<p>Retirer doucement la seringue du bouchon et déverser son contenu directement dans votre bouche.</p>	<p>Refermer le bouchon de la bouteille et mettre la seringue usagée dans le sac identifié «seringues usagées».</p>

Merci pour votre participation !