



HAL
open science

Impact d'une carence martiale sans anémie sur la performance sportive, intérêt d'une supplémentation ?

Daniel Curvat

► To cite this version:

Daniel Curvat. Impact d'une carence martiale sans anémie sur la performance sportive, intérêt d'une supplémentation ?. Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-00838046

HAL Id: dumas-00838046

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00838046>

Submitted on 24 Jun 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2013

n°

Impact d'une carence martiale sans anémie sur la performance sportive, intérêt d'une supplémentation?

THESE pour l'obtention du DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue le 20 Juin 2013 à Grenoble, par

Daniel CURVAT

Né le 05/10/1985 à Romans-sur-Isère (26)

Devant le jury composé de :

Président du jury et directeur de thèse :

Mme Isabelle HININGER-FAVIER, Maître de conférences à l'UFR de Pharmacie

Membres :

Mme Cécile BATANDIER, Maître de conférences à l'UFR de Pharmacie

M. Baptiste BARJHOUX, docteur en Pharmacie

Remerciements :

Aux membres du jury qui ont accepté de consacrer du temps à l'évaluation de ce travail, veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Je remercie tout d'abord Mme Isabelle HININGER-FAVIER d'avoir accepté de présider mon jury. Je vous remercie pour m'avoir guidé dans ce travail et pour les connaissances que vous m'avez transmises au cours de mes études.

Je remercie Baptiste BARJHOUX, pharmacien d'officine, pour m'avoir initié au métier de pharmacien et fait apprécier sa conception de la pharmacie d'officine.
Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury.

Je tiens à remercier Mme Cécile BATANDIER, pharmacien, maître de conférences, d'avoir aimablement accepté de juger mon travail et de participer à ce jury de thèse.

J'exprime également mes sentiments envers toutes les personnes qui m'ont soutenu et aidé directement ou indirectement à la concrétisation de ce travail.

Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2010-2011

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n = 18)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Gélénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)- <i>À partir du 1^{er} mai</i>
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	René	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH) - <i>À partir du 1^{er} mai</i>
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

BUSSER	Benoît	Biochimie (IAB, AHU-Biochimie)
MONNERET	Denis	Biochimie (HP2, AHU-Biochimie)

ENSEIGNANTS ANGLAIS (n=3)

COLLE	Pierre Emmanuel	Maître de conférence
FITE	Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER	Laurence	professeur Certifié

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

ATER (n= 5)

DEFENDI Frédérica	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
GRATIA Séverine	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (LBFA)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)
ROSSI Caroline	ATER	Anglais Master ISM (JR)
RUFFIN Emilie	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
SAPIN Emilie	ATER	Physiologie Pharmacologie (HP2)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=7)

BOUCHET	Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
DUCAROUGE	Benjamin	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER	Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
HAUDECOEUR	Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
POULAIN	Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=3)

BELLET :	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2010-2011

MAITRE DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 34)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Table des matières

Introduction :..... p5

Historique de l'usage du fer :.....p6

Partie 1 : le fer dans l'organisme:..... p7

I. 1. Généralités sur le fer :.....p7

I. 1. 1. L'élément Fer.....p7

I. 1. 2. Propriétés physico-chimiques du fer.....p7

I. 1. 3. Quantité de fer dans l'organismep7

I. 1. 4. Distribution du fer dans l'organisme.....p8

I. 1. 5. Besoins en ferp12

I. 1. 6. Rôle du fer dans l'érythropoïèse.....p14

I. 2. Métabolisme du fer dans l'organisme :.....p15

I. 2. 1. L'absorption intestinale du fer :p15

I. 2. 2. Transport plasmatique du fer :p17

I. 2. 3. Stockage: p18

I. 2. 4. Elimination:p18

I. 3. L'homéostasie martiale:.....p19

I. 3. 1. Le rôle de l'hepcidinep19

I. 3. 2. Le recyclage du fer hémique.....p23

I. 3. 3. Régulation intracellulaire par le système IRE–IRP.....p23

I. 4. 3. Rôle du gène HFE.....p24

I. 4. Conséquences d'un déséquilibre de l'homéostasie du fer :....p25

I. 4. 1. La carence martiale :p25

I. 4. 2. La surcharge en fer :p26

I. 4. 3 .Exploration du métabolisme du fer :

Examens biologiques disponibles.....p 27

Partie 2 : fer et sport : impact de la pratique sportive sur le statut martial :.....p31

II. 1 : Rappel sur le métabolisme énergétique :.....p31

II. 1. 1. Les filières énergétiques :.....p31

II. 1. 2. Marqueurs de performance énergétique :.....p36

II. 1. 3. Les principaux tests d'évaluation de la performance :.....p38

II. 2 : Prévalence de la carence martiale :.....p39

II. 2. 1. Dans la population.....p39

II. 2. 2. Chez le sportif.....p40

a) Sport amateur

b) Sport d'équipe

c) Sport d'endurance

d) cas particulier : la femme et l'enfant

II. 2. 3. Effet de l'activité physique sur le statut martial :.....p45

a) effets du sport sur les indicateurs du statut martial :

b) effets de l'ultra-endurance sur le statut martial :

c) effets du type de sport sur le statut martial :

d) effets de l'intensité de l'exercice sur le statut martial :

e) effets du volume d'entraînement sur le statut martial :

f) effets de l'exercice sur le statut martial à moyen terme :

II. 3: La carence martiale chez les sportifs, causes et conséquences :.....p56

II. 3. 1. L'augmentation des pertes en fer :.....p56

II. 3. 2. L'hémolyse :p58

II. 3. 3. conséquences cliniques de la carence martiale chez le sportif :.....p60

II. 4 : Changements adaptatifs du métabolisme du fer durant l'exercice :.....p62

II. 4. 1. Rôle du NO sur le métabolisme du fer au cours de l'exercice :p62

II. 4. 2. hémodilution/pseudoanémie :.....p64

II. 4. 3. La réponse de phase aiguë :.....p64

II. 5. 4. Inflammation/IL6/hepcidine :.....p66

Partie 3: fer et performance :.....p69

III. 1. Impact de la carence martiale sur la performance

sportive :.....p69

III. 1. 1. Baisse de VO₂max :.....p69

III. 1. 2. Hausse de la sédentarité :.....p69

III. 1. 3. Baisse de performance chronométrée :.....p70

III. 1. 4. Cas particulier : altitude, fer et performance :.....p72

III. 2 : Etudes de supplémentation en fer :.....p74

III. 2. 1. Effets d'une supplémentation en fer sur l'anémie :.....p74

III. 2. 2. Effets d'une supplémentation en fer sur la carence martiale sans anémie :.....p75

a) Bénéfices sur les paramètres hématologiques liés au fer :

b) Bénéfices sur la performance :

c) Bénéfices sur la VO₂ max :

d) Bénéfice d'une supplémentation en fer sur la capacité aérobie en fonction de la profondeur de la carence : rôle de sTfR

III. 2. 3. Absence de bénéfice d'une supplémentation :.....p81

III. 2. 4. Quels marqueurs pour initier une supplémentation :.....p83

III. 3 : Fer et dopage :.....p85

III. 3. 1. Histoire du dopage autour du fer :.....p85

III. 3. 2. Méthodes de dopage basées sur le métabolisme du fer :.....p86

Partie 4 : surcharges en fer et risques de toxicité :.....p89

IV. 1. Rôle pro-oxydant et générateur de radicaux libres :.....p89

IV. 2. L'hémochromatose :.....p90

IV. 3. Les surcharges en fer chez le sportif :.....p91

IV. 3. 1. chez les athlètes amateurs :.....p91

IV. 3. 2. chez les athlètes professionnelles :.....p91

IV. 3. 3. cas du cyclisme :.....p92

IV. 4. Surcharges en fer et autres pathologies :.....p94

IV. 4. 1. Fer et cancer :.....p94

IV. 4. 2. Fer et maladies neurodégénératives :.....p95

IV. 4. 3. Fer et risques cardiovasculaires:.....p96

IV. 4. 4. Fer et insulino-résistance :.....p96

IV. 4. 5. Fer et toxicité sur le système immunitaire :.....p97

Partie 5 : conseils adaptés à l'officine :....p98

V. 1 : Les sources d'apport alimentaire de fer :.....p98

V. 1. 1. Les AJR et ANC pour le sportif :.....p99

V. 1. 2. La teneur en fer des aliments :.....p100

V. 1. 3. Biodisponibilité et coefficient d'absorption du fer alimentaire :....p100

V. 1. 4. Conseils nutritionnels :.....p101

V. 2 : Les compléments nutritionnels contenant du fer :.....p106

V. 2. 1. Définition :.....p106

V. 2. 2. Recommandations :p108

V. 2. 3. Les compléments alimentaires à l'officine :p109

Conclusion

Impact d'une carence martiale sans anémie sur la performance sportive, intérêt d'une supplémentation?

Introduction:

Le fer est un métal indispensable à la vie. Dans les globules rouges, l'hémoglobine est une protéine riche en fer qui se lie à l'oxygène pour le transporter aux différents tissus de l'organisme. Cependant, des ajustements imparfaits de sa quantité, excès ou carence, peuvent avoir des effets délétères sur les cellules. L'homéostasie du fer est donc finement contrôlée, tant au niveau de son absorption, de son transport, de sa distribution que de sa biodisponibilité.

La capacité de dépister la carence en fer à un stade précoce, avant tout retentissement sur l'hématopoïèse, a ainsi amené à l'élaboration d'un nouveau concept de carence en fer dont l'anémie n'en constitue en fait que le stade ultime. C'est à ce stade de « pré-anémie » que l'on retrouve aujourd'hui de nombreux athlètes de haut niveau, amateurs ou professionnels. Les anomalies du statut martial se rencontrent principalement chez l'élite des coureurs et skieurs de fond, nageurs d'endurance mais aussi dans les sports collectifs. Malgré la preuve que l'exercice à haute intensité réduit les réserves de fer, assez peu d'enquêtes ont été menées concernant le statut en fer des sportifs. Ce phénomène constitue-t-il un handicap en termes de santé et de performance ?

Le fer est cofacteur ou activateur d'enzymes impliquées dans toutes les grandes voies métaboliques et particulièrement énergétique. Paradoxalement, son excès peut générer des radicaux libres. La pratique d'une activité physique provoque des perturbations dans le métabolisme du fer. Nous dévoilerons les mécanismes à l'origine de cette baisse des réserves en fer de l'organisme. Les implications pratiques en seront recherchées, notamment en ce qui concerne les risques de déficience et les besoins nutritionnels des personnes dont le niveau d'activité physique est élevé.

Dans cette thèse, après avoir rappelé les principaux aspects du métabolisme du fer dans l'organisme, nous proposons de répertorier au travers d'études récentes les relations entre la pratique sportive intensive, amateur ou professionnelle, et le statut en fer. Nous étudierons également les bénéfices potentiels d'une supplémentation en fer sur la performance.

Il apparaît que l'alimentation aujourd'hui consommée dans les pays industrialisés peut poser problème en terme de satisfaction des apports conseillés en fer pour la couverture des besoins des sportifs. Ainsi malgré des besoins accrus en minéraux et vitamines, les sportifs ne sont pas à l'abri d'une consommation d'aliment de faible densité nutritionnelle et sources de calories vides.

Nous aborderons donc la question de la supplémentation martiale avec le rôle prépondérant de la nutrition ainsi que les compléments alimentaires faisant l'objet d'un réel essor ces dernières années. Nous nous attarderons sur les risques potentiels d'une surcharge en fer et la place du pharmacien d'officine dans le conseil de ces spécialités.

Historique de l'usage du fer(1)

1681 : le médecin anglais Thomas Sydenham (1624-1689) montre que la médication ferrugineuse était efficace dans le traitement de la chlorose, l'anémie essentielle des jeunes filles.

1926 : le médecin américain George Hoyt Whipple (1878-1976) découvre une thérapeutique des anémies graves en faisant ingérer des extraits hépatiques de veau (Prix Nobel de médecine 1934)

1933 : deux créateurs américains de bandes dessinées inventent le marin Popeye (1930-1947) qui, à partir de 1933 va ingurgiter comme potion magique des épinards. Ce personnage de BD ayant acquis une célébrité internationale va faire avaler la plante potagère aux effets roboratifs au monde entier.

1954 : Vannotti décrit un syndrome clinico-biologique de déficit en fer sans anémie rencontré chez les personnes âgées. Au-delà de 65 ans, ce trouble est présent chez 40% des sujets.

1987 : Le fer végétal, non héminique, a un coefficient d'absorption inférieur à 5%, n'en déplaie à Popeye et à ses épinards. Le fer animal, héminique, est absorbé entre 5 et 20%.

1996 : l'Américain Feder découvre la mutation d'un gène HFE laquelle exprimée à l'état homozygote est responsable de 60 à 100% des hémochromatoses.

1997 : Epifer, étude épidémiologique qui s'appuie sur la logistique de l'étude nationale Suvimax, a évalué le statut en fer d'un échantillon national de sujets adultes. Les femmes en âge de procréer sont particulièrement concernées par la déficience en fer : 23% d'entre elles ont une déplétion totale des réserves en fer et 4% une anémie ferriprive. En revanche, 5% seulement des femmes ménopausées ont des réserves en fer diminuées et moins de 1% une anémie ferriprive.

2002 : l'équipe de Sophie Vaulont (Institut Cochin, Paris), découvre l'hepcidine, l'hormone de régulation de l'absorption digestive du fer.

Partie I : le fer dans l'organisme

I. 1. Généralités sur le fer :(2)

I. 1. 1. L'élément Fer:

Le fer occupe le quatrième rang des éléments par ordre d'importance (5%) dans la croûte terrestre après l'oxygène, le silicium et l'aluminium. Il est très largement utilisé dans l'industrie métallurgique. En agriculture il est commercialisé sous forme de sulfate de fer utilisé pour la destruction des mousses. Les rejets de fer soluble rendent l'eau impropre à de nombreuses utilisations et modifient ses qualités organoleptiques. L'utilisation pharmaceutique de sels ferreux est indiquée dans les anémies ferriprives. Le ^{55}Fe et le ^{59}Fe sont utilisés comme traceurs. Élément essentiel à tous les organismes vivants, le fer participe au transport de l'oxygène et joue un rôle primordial dans la biodisponibilité de ce dernier. C'est un constituant de l'hème (dérivé ferreux de la protoporphyrine, composant de l'hémoglobine et de la myoglobine) et d'enzymes variées telles que les catalases, les cytochromes et les peroxydases. Ces enzymes ont toutes un rôle primordial dans l'utilisation de l'oxygène et les besoins énergétiques des cellules. Le fer intervient dans le transfert d'électrons, la synthèse de l'ADN.

Paradoxalement le fer est aussi un élément toxique: Fe^{2+} (ferreux) joue un rôle catalytique majeur dans la formation de radicaux libres oxygénés (réaction de Fenton) dont les effets délétères sur les lipides membranaires sont bien connus. L'insolubilité de Fe^{3+} (ferrique) au pH physiologique explique que de nombreuses protéines de transport extra- ou intracellulaires existent pour assurer le transfert inoffensif du fer entre les compartiments métaboliques.

I. 1. 2. Propriétés physico-chimiques du fer :

Le nombre atomique de l'élément fer est 26, sa masse atomique relative 55,85. On le rencontre dans la nature sous 3 états d'oxydation :

- Fer (0) ou fer métallique : Fe
- Fer (II) ou fer ferreux : Fe^{2+}
- Fer (III) ou fer ferrique : Fe^{3+}

Le fer ferreux et le fer ferrique forment des complexes avec de nombreux ligands. En l'absence de ligand, l'oxygène de l'air oxydara facilement le fer ferreux en fer ferrique. Certains ligands, assez rares, peuvent stabiliser le fer ferreux.

I. 1. 3. Quantité de fer dans l'organisme :(3)

Un organisme adulte contient 3 à 5 g de fer. Chez les individus sains, la quantité de fer est d'environ 35 mg/kg de poids corporel chez la femme adulte et 45 mg/kg chez l'homme. Le fer est essentiel à la vie cellulaire et à l'érythropoïèse. La moelle osseuse est le plus grand consommateur de fer (20 mg par jour) pour assurer la production d'érythrocytes. Environ 65% du fer de l'organisme est transporté dans l'hémoglobine des globules rouges en circulation, tandis que 10% est incorporé dans la myoglobine, les enzymes héminiques (catalases, peroxydases, cyclo-oxygénases, NO synthase, tryptophane dioxygénase, cytochromes, guanylate-cyclase...), les protéines à centre fer-soufre, ou circule dans le plasma lié à la transferrine.

Les 20-30% restant sont stockés dans la ferritine et l'hémosiderine.

Seul 1 à 2 mg de fer entre quotidiennement dans l'organisme, ce qui compense à peine les pertes occasionnées par la desquamation des cellules épithéliales intestinales, les pertes de sangs et les pertes biliaires. Le fer présent dans l'organisme provient exclusivement de l'alimentation.

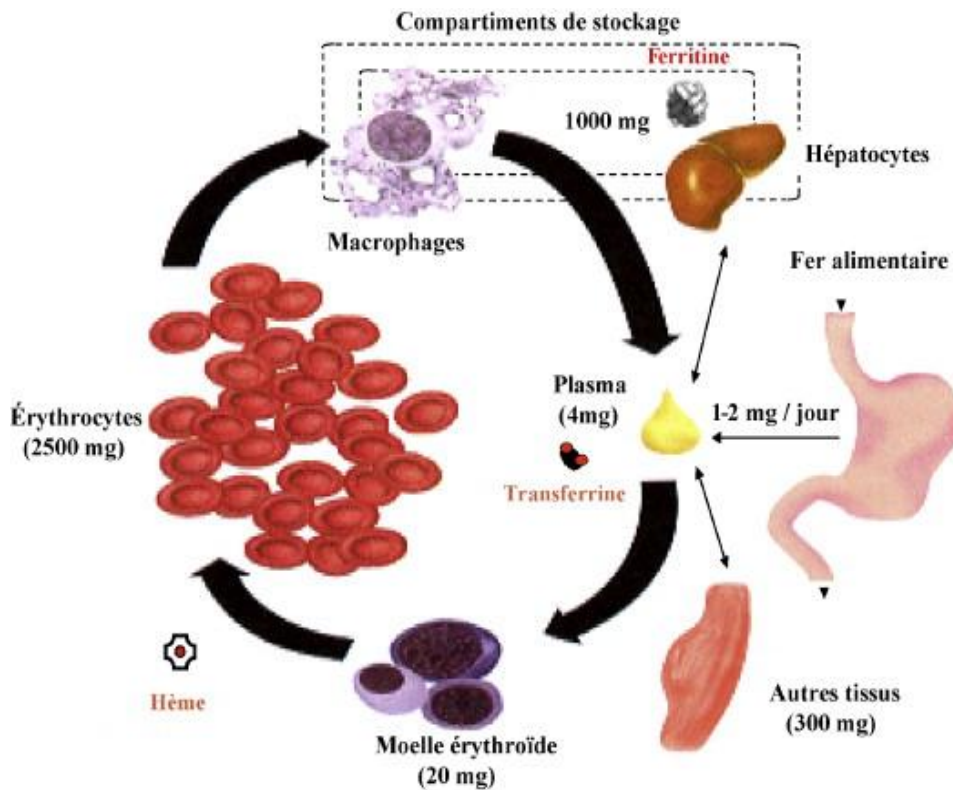


Figure 1. Le métabolisme du fer chez l'homme se fait en quasi-autarcie. Le fer de l'organisme est à 60–70% associé à l'hémoglobine. Environ 20% est stocké dans les cellules macrophagiques spléniques et les hépatocytes. Les 10% restant se distribuent entre la myoglobine et les enzymes requérant du fer pour être actives. (4)

I. 1. 4. Distribution du Fer dans l'organisme : (5)(6)(7)

Le fer est incorporé dans des protéines ferro-dépendantes hémiques et non hémiques. Ses fonctions biologiques sont basées sur sa capacité à former une variété de complexes avec différents ligands organiques et son potentiel redox favorable à commuter entre l'état ferreux et ferrique.

a) Fer hémique

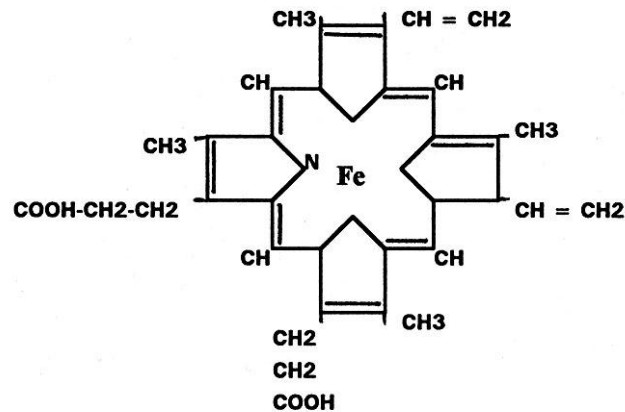
La majorité du fer fonctionnel est incorporé dans l'hème de l'hémoglobine où le fer participe à la fixation et à la libération d'oxygène. Les autres protéines hémiques sont la myoglobine, les catalases, ainsi que les peroxydases qui jouent un rôle protecteur vis-à-vis des radicaux libres et les différents cytochromes, impliqués dans la respiration cellulaire ou le métabolisme cellulaire.

a-1) Hémoglobine

Quatre molécules d'hème s'unissent à 4 chaînes de globine pour former l'hémoglobine.

La **globine** (partie protéique de l'hémoglobine) est formée de 4 chaînes polypeptidiques α et β , identiques deux à deux. Chaque chaîne contient un hème localisé dans une poche hydrophobe. L'**hème** est issu de l'union d'une molécule de protoporphyrine et d'un atome de fer divalent, situé au centre de la molécule, fixé sur les 4 azotes des noyaux pyrroles de la protoporphyrine.

Au final, l'atome de fer est hexacoordonné, formant un octaèdre :



L'hémoglobine est le pigment respiratoire des globules rouges, elle assure le transport de 2 gaz : l'oxygène et du dioxyde de carbone. Les hématies se chargent en hémoglobine au cours de leur maturation dans la moelle osseuse.

La membrane des érythrocytes est rompue par des enzymes lysosomiales permettant une libération de l'hémoglobine, qui une fois coupée et oxydée par l'hème oxygénase, va libérer le fer. Ce fer sera récupéré et transporté par la transferrine plasmatique jusqu'à la moelle osseuse pour la synthèse de nouvelles molécules d'hémoglobine. Il en résulte que 15 à 25mg de fer sont recyclés par jour.

a-2) Myoglobine

La myoglobine est une molécule contenant du fer identique à celui de l'hémoglobine. C'est un pigment respiratoire musculaire permettant le stockage de l'oxygène dans le muscle. Elle a aussi la capacité d'augmenter la vitesse de diffusion de ce gaz à travers les cellules du muscle squelettique. Le fer de la myoglobine représente 4 à 5% environ du pool total du fer.

a-3) Enzymes

L'activité de nombreuses enzymes héminiques jouent un rôle dans le métabolisme oxydatif.

-cytochromes participant à la chaîne respiratoire

-cytochromes intervenant dans la biotransformation des xénobiotiques : p450

Les cytochromes sont des protéines transporteuses d'électrons. Le cytochrome c fournit à la cellule l'énergie dont celle-ci a besoin pour vivre. Ces enzymes qui renferment du fer se situent dans les mitochondries. À l'apoptose, les mitochondries évacuent cette enzyme; elles ne peuvent donc plus alimenter en énergie la cellule, qui finit par mourir.

Les catalases et peroxydases sont localisées dans les peroxysomes.

b) Fer non héminique

b-1) formes de réserves :

Les réserves en fer représentent 25% du fer total et sont stockées au niveau du système réticulo-endothélial du foie, de la rate, la moelle osseuse et des muscles squelettiques.

Chez le sujet sain, le fer de réserve se répartit dans les tissus entre 2 protéines de stockage : une fraction soluble aisément mobilisable, correspondant à la ferritine ; une fraction insoluble correspondant à l'hémosidérine.

Ferritine :

Il s'agit d'une métalloprotéine hydrosoluble qui peut incorporer en son centre jusqu'à environ 4500 atomes de fer doublant ainsi son Poids Moléculaire. Ainsi les cellules se protègent de la toxicité du fer ionisé en l'emmagasinant dans cette cavité d'où il peut être facilement extrait en fonction des besoins. C'est au niveau du parenchyme hépatique qu'environ un tiers des réserves se trouve stocké sous forme de ferritine.

Il existe une ferritine mitochondriale (m-ferritine), distincte de la ferritine cytosolique, permettant de stocker le fer mitochondrial excédentaire à l'état ferrique.

Hémosidérine :

Il s'agit d'une protéine insoluble présentant de grandes analogies de structure avec la ferritine. L'hémosidérine semble représenter une forme stable de stockage. La proportion d'hémosidérine augmente lorsque la quantité totale de fer tissulaire s'accroît dans l'organisme. On ne retrouve généralement pas d'hémosidérine en cas de carences en fer. Les réserves sous forme d'hémosidérine sont dans la rate, la moelle osseuse et les muscles squelettiques.

b-2) formes de transport:

Le fer circulant ne représente qu'un très faible pourcentage du fer total (0,1%) mais il joue un rôle majeur. Le fer circule dans le plasma lié à la transferrine et plus modestement à la lactoferrine.

Transferrine :(8)

Le fer provenant des entérocytes (5%) et le fer provenant de l'hémolyse (95%) sont pris en charge par la transferrine (anciennement appelé sidérophiline). C'est une protéine plasmatique qui assure le transport du fer vers les cellules cibles qui présentent à leur surface le récepteur de la transferrine. Le fer circule dans le plasma lié à la transferrine sous sa forme ferrique Fe^{3+} .

La Tf existe sous 3 formes circulantes d'abondance décroissante: l'apotransferrine (forme dépourvue de fer), la Tf monoferrique et la Tf diferrique. Une molécule de transferrine peut donc fixer au maximum deux atomes de fer trivalent par des liaisons fortes à pH neutre.

L'apport du fer aux cellules par la transferrine s'effectue grâce à un phénomène d'endocytose. Au pH extracellulaire, le récepteur a une affinité supérieure pour la transferrine diferrique que pour la transferrine monoferrique ou l'apo-transferrine. Après endocytose, l'acidification de l'endosome induit une perte d'affinité pour le fer conduisant ainsi à sa libération.

Rôle clef dans le métabolisme martial :

-Elle assure le transfert du fer des macrophages médullaires aux érythroblastes pour les besoins de l'érythropoïèse. En effet, seul le fer lié à la transferrine peut être fixé par les érythroblastes du fait de la présence de récepteurs membranaires de la transferrine à leur surface. Les souris invalidées pour le gène *Tfr1* ne sont pas viables et meurent prématurément d'une anémie sévère liée à un défaut d'érythropoïèse.

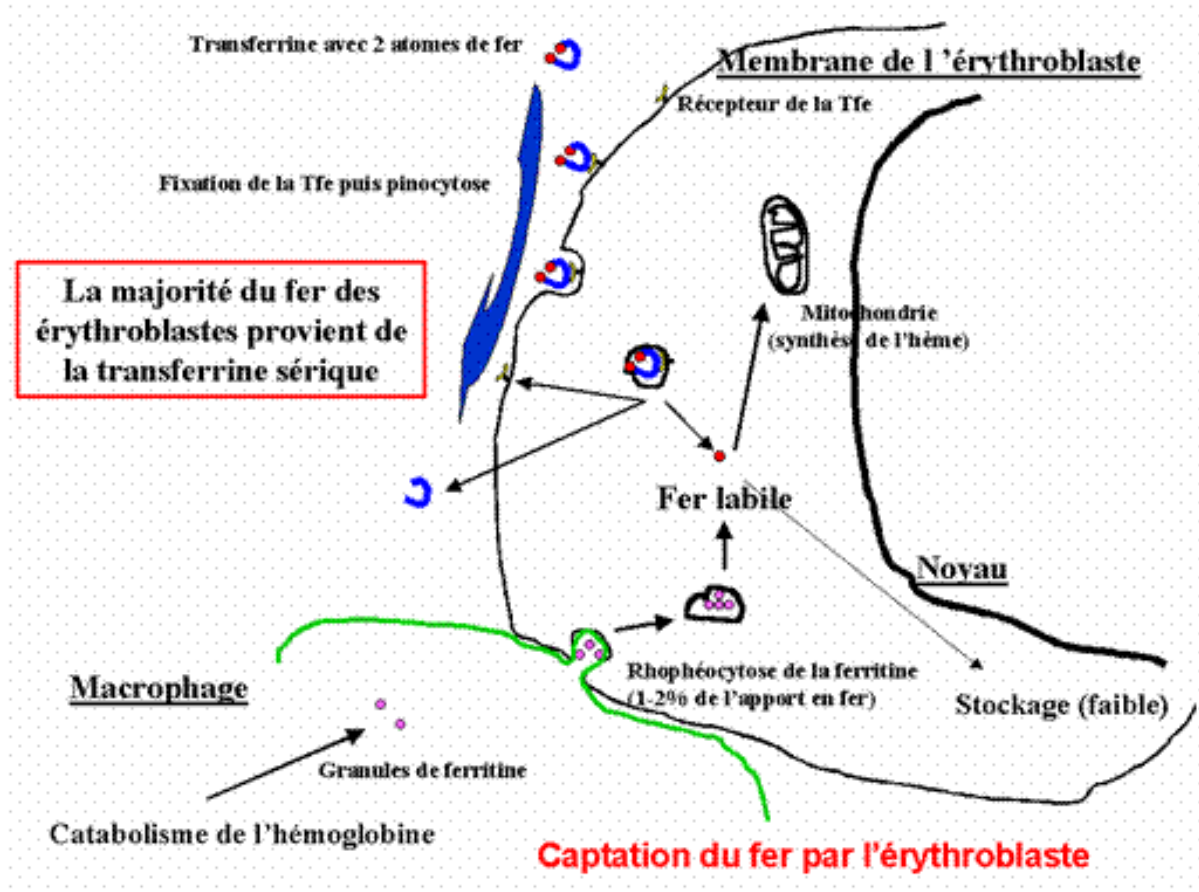


Figure 2. Captation du fer par l'érythroblaste(7)

-la transferrine transporte également le fer du plasma vers l'hépatocyte pour sa mise en réserve
-la proportion du fer alimentaire absorbé dépend du degré de saturation de la transferrine, qui reflète les besoins de l'organisme.

La synthèse hépatique de transferrine est inversement proportionnelle à celle de la ferritine.

Lactoferrine :

La lactoferrine peut fixer deux atomes de fer ferrique par molécule. On la retrouve dans le lait mais aussi dans les sécrétions bronchiques, nasales, salivaires, pancréatiques et lacrymales, dans les polynucléaires neutrophiles, dans les cellules à mucus de l'estomac et les cellules épithéliales du duodénum. Elle possède une affinité de fixation du fer 250 fois supérieure à la transferrine avec laquelle elle partage de grandes similitudes structurales.

b-3) enzymes à fer non héminique

Le fer non héminique participe à la structure de différentes enzymes, la plupart contenant 4 atomes de fer par molécule. C'est le cas des flavoprotéines présentes dans certains tissus de l'organisme en quantité minime mais participant aux mécanismes de respiration cellulaire.

Le fer non héminique intervient également dans l'activité d'enzymes impliquées dans le métabolisme de divers acides aminés, médiateurs chimiques et hormonaux.

Les principales protéines non hémiques sont les protéines fer-soufre (Fe-S), les enzymes ferro-dépendantes telles que la propylhydroxylase (biosynthèse du collagène et donc de la matrice extracellulaire), la ribonucléotide réductase (synthèse de l'ADN) et la xanthine oxydase (oxydation des purines en acide urique et réoxydation de la céruléoplasmine), ainsi que la cyclo-oxygénase et la lipo-oxygénase, impliquées dans la synthèse des eicosanoïdes.

c) la mitochondrie :

La mitochondrie joue un rôle fondamental dans le métabolisme du fer. Il a été récemment découvert que l'entrée mitochondriale du fer implique une protéine appelée mitoferrine. Cette protéine est exprimée au niveau de la membrane mitochondriale interne, particulièrement dans les tissus hématopoïétiques. Au sein de la mitochondrie, le fer peut s'incorporer à la protoporphyrine IX pour former l'hème, servir à la synthèse des groupements fer-soufre (co-facteurs impliqués dans le transport d'électrons dans la chaîne respiratoire) ou être stocké dans la ferritine mitochondriale.

I. 1. 5. Besoins en fer : (9)

Chez le sujet considéré en bonne santé, il existe un état d'équilibre entre les apports et les pertes. Cette balance peut être déséquilibrée dans le sens de la carence en diverses circonstances :

- Insuffisance des apports ou diminution de l'absorption,
- Augmentation des pertes,
- Augmentation des besoins.

Ces différentes causes peuvent être associées entre elles et s'aggraver mutuellement. En cas de rupture de l'équilibre de la balance en fer, l'organisme puise dans ses réserves disponibles ; lorsque celles-ci sont épuisées, les fonctions métaboliques dans lesquelles le fer intervient sont perturbées.

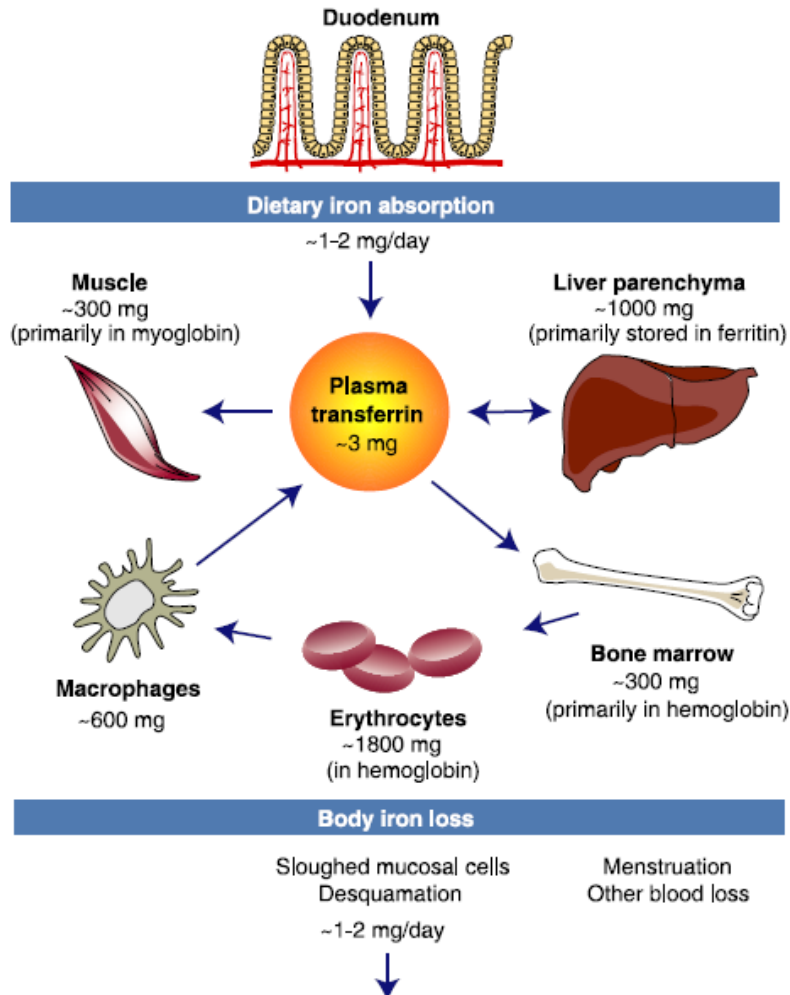


Figure 3. Apports, pertes et distribution du fer dans le corps humain adulte(10)

a) Les apports :

Chez l'homme et la femme ménopausée, les besoins quotidiens en fer sont minimes (environ 1 mg). Les besoins sont plus importants chez la femme en période d'activité génitale (2 mg/j), chez la femme gestante (3 mg/j au dernier trimestre de la grossesse) et chez l'enfant (2 mg/j).

Les apports alimentaires sous forme de fer héminique ou non héminique couvrent généralement les besoins quotidiens en fer. Ces besoins en fer sont variables au cours de la vie et sont plus importants chez l'enfant et l'adolescent en raison de l'augmentation de la masse sanguine. L'absorption intestinale du fer étant faible, les apports alimentaires doivent donc être de l'ordre de 10 à 20mg par jour.

b) Les pertes :

Chez l'homme, la perte journalière de fer est de l'ordre du milligramme principalement due à la desquamation des cellules épithéliales intestinales (65%) mais aussi par desquamation cutanée et perte des phanères (35%). Chez la femme les pertes sanguines dues aux menstruations viennent s'ajouter. Les règles et les modes de contraception expliquent la fréquence et l'intensité des déficits en fer chez la femme de la puberté à la ménopause : 13,6% des femmes sous pilule (connue pour réduire l'importance des règles) versus 28,1% des femmes porteuses d'un

dispositif intra-utérin (qui peut doubler le volume des règles) et 23,2% des femmes sans contraception ont une déficience en fer.

La perte de sang menstruel médiane est de 17,6 ml. Parmi les 90 volontaires, 35,5% utilisaient des contraceptifs oraux, alors que 5,5% ont utilisé un dispositif intra-utérin. La perte de sang médiane (ml/cycle) était significativement plus faible chez les utilisatrices de contraceptifs oraux que chez celles utilisant d'autres formes de contraception.

Les résultats de la présente étude ont démontré que la perte menstruelle de Fer est inversement proportionnelle aux réserves de fer. En moyenne, une hausse de 1 mg/j de perte menstruelle en Fer a entraîné une diminution de la ferritine sérique de 6,9 µg /L. Si les pertes de sang dépassent 40 à 60 ml chaque mois, la balance en fer sera négative.

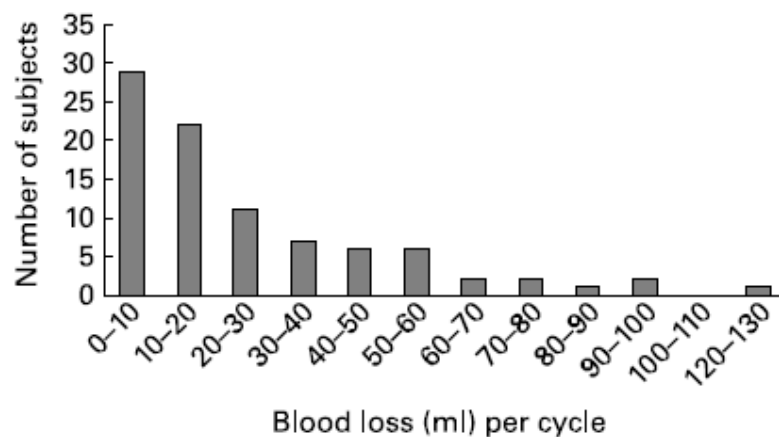


Figure 4. Fréquence de distribution des pertes sanguine menstruelles (ml/cycle) chez 90 femmes âgées de 18 à 45 ans.(11)

I. 1. 6. Le rôle particulier du fer dans l'érythropoïèse :(12)(13)

L'érythropoïèse est permanente, c'est l'ensemble des étapes physiologiques qui aboutissent à la formation, la multiplication et la mise en circulation des hématies. Environ 200 milliards de globules rouges matures doivent être produits chaque jour par la moelle osseuse pour compenser la destruction des globules rouges sénescents par les macrophages tissulaires.

L'érythropoïèse comporte 2 processus:

-la multiplication: en vue d'amplifier le nombre de cellules produites à partir d'une petite quantité de pro-géniteurs.

-la différenciation et la maturation en vue d'aboutir à des cellules circulantes matures aptes à accomplir leurs fonctions.

L'érythropoïèse normale dure de 5 à 6 jours. A partir d'un proérythroblaste, on obtient en théorie, 16 hématies; en fait, au cours des divisions successives, 5 à 10% des cellules meurent (c'est l'érythropoïèse inefficace).

Les constituants nécessaires à une érythropoïèse normale sont:

-le fer, constituant de l'hème de l'hémoglobine

-la vitamine B12 et les folates, nécessaires à la synthèse des bases puriques de l'ADN

Le premier signal qui stimule l'érythropoïèse est l'EPO, un facteur de croissance stimulant la prolifération des cellules souches précurseurs des globules rouges dans la moelle osseuse et donc l'augmentation du nombre de globules rouges dans le sang. La stimulation de l'érythropoïèse est concomitante avec une diminution des réserves fer hépatiques et tissulaires. Cette production est contrôlée principalement par le taux d'érythropoïétine (EPO) et par la disponibilité du fer dans le plasma.

Les besoins en fer sont très importants au cours de l'érythropoïèse, principalement pour assurer la synthèse d'hème et la formation de l'hémoglobine. Lorsque l'apport de fer fait défaut, il existe un excès de protoporphyrine qui ne peut être intégré dans la molécule d'hème. Le stade final de la carence en fer est associé avec une réduction significative du taux d'hémoglobine.

Les précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse, qui ne peuvent acquérir leur fer que sous forme de complexes fer-transferrine, expriment un très grand nombre de récepteurs à la transferrine à leur surface.

Après son export dans le cytosol, la majorité du fer de l'érythroblaste est adressée à la mitochondrie et incorporé dans la protoporphyrine IX pour former la molécule d'hème. Cette réaction est catalysée par la ferrochélatase, la dernière enzyme de la chaîne de biosynthèse de l'hème. Dans les conditions de carence en fer, il y a accumulation de Zn-PPIX dans les érythrocytes alors que le déficit en ferrochélatase induit une accumulation de PPIX libre.

Dans l'érythropoïèse normale, les réticulocytes deviennent progressivement des globules rouges matures dans le sang périphérique, perdant à la fois leur ARN et leur TfR. Les réticulocytes continuent à synthétiser l'hémoglobine, à condition qu'il y ait une quantité suffisante de fer et d'ARNm. La carence en fer limite la synthèse de l'hémoglobine et augmente le taux de production de TfR. Une étude indique qu'une concentration de ferritine sérique < 9,0 µg/L semble être un seuil pour induire la production de réticulocytes immatures.

La dernière étape de la biosynthèse de l'hème est l'insertion de fer ferreux dans la protoporphyrine et dépend grandement de la disponibilité du fer en tant que substrat; la première étape de biosynthèse de l'hème, la formation du 5-aminolaevulinate, est également soumise à une régulation par le fer.

I. 2. Métabolisme du fer dans l'organisme :(12)(6)

I. 2. 1. Absorption :

L'absorption digestive du fer est maximale au niveau du duodénum et du haut jéjunum. Elle est assurée par les entérocytes matures présents au sommet de la villosité. L'absorption intestinale représente le principal facteur déterminant le capital martial de l'organisme. Le fer est absorbé au niveau apical et adressé au pôle baso-latéral de l'entérocyte puis exporté vers le plasma. Une partie du fer reste dans la cellule associée à la ferritine et va être éliminée lors de la desquamation des cellules. Cette étape met en jeu de nombreuses protéines de transport et de régulation. L'expression de ces acteurs est coordonnée par des signaux renseignant sur les réserves et les besoins en fer.

L'absorption intestinale du fer dépend de sa forme chimique. Le fer ionisé et le fer héminique (hémoglobine, myoglobine) sont très bien absorbés. Le fer héminique représente les 2/3 du fer absorbé alors qu'il ne constitue que 1/3 des apports.

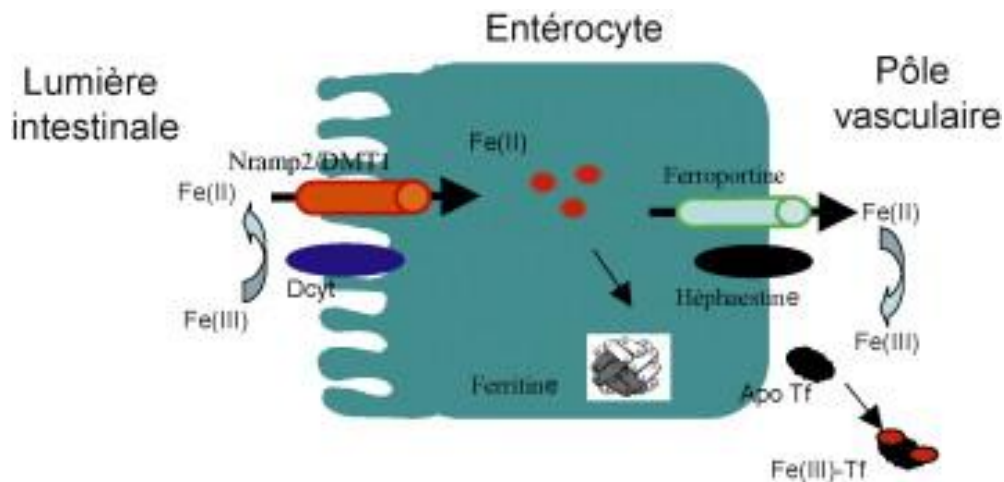


Figure 5. Absorption intestinale du fer par les entérocytes duodénaux. Au pôle apical, le fer non-héminique est réduit en fer ferreux $Fe(II+)$ par Dcytb et transporté à travers les membranes par DMT1. Dans l'entérocyte, le fer est soit stocké dans la ferritine, soit transporté vers le pôle vasculaire. Il sort de l'entérocyte grâce à la ferroportine ; il est alors oxydé en fer ferrique $Fe(III+)$ par l'héphaestine et pris en charge par la transferrine.(4)

a) Phase intraluminal : estomac-duodénum

Fer héminique

Il est présent sous forme de complexe (Fe^{2+}/Hb ou $Fe^{2+}/myoglobine$). Dès le passage du pylore, la baisse du pH va favoriser la formation d'hydroxydes de fer, macromolécules très absorbables. Les protéases digestives aboutissent donc à la scission de l'hémoglobine et de la myoglobine respectivement en hème et globine. La globine libère des acides aminés qui favorisent la solubilisation de l'hème. L'absorption de l'hème est donc rapide expliquant ainsi la grande solubilité du fer héminique.

Fer non héminique

Le fer Fe^{3+} doit subir 2 étapes avant d'être absorbé par les cellules des entérocytes :

La solubilisation :

Le fer est solubilisé dans l'estomac en chlorure ferrique sous l'action de l'acide chlorhydrique. La mucine, constituant organique principal du mucus tapissant la muqueuse intestinale, joue aussi son rôle en liant le fer et en le maintenant en solution sous l'effet du pH acide. Le fer reste disponible car cette liaison mucine-fer ferrique est faible et peut se dissocier dans le duodénum sous l'effet du pH alcalin.

La réduction :

Le fer Fe^{3+} doit être réduit en fer ferreux Fe^{2+} . Cette réduction est faite en majorité par les groupements thiols des peptides issus de la protéolyse digestive mais aussi par la vitamine C. Le fer ferrique qui n'est ni réduit ni chélaté, forme des complexes insolubles peu ou pas absorbés.

b) Transport apical du fer : incorporation dans les entérocytes

Fer héminique

L'hème traverse le pôle apical de l'entérocyte grâce à un transporteur membranaire spécifique, appelé *heme carrier protein 1* (HCP1), régulé par la charge en fer et l'hypoxie. Dans le cytosol de l'entérocyte, l'hème subit l'action d'un hème oxygénase libérant le Fe^{2+} , qui rejoint le pool cytoplasmique labile.

Fer non héminique

Le fer ferrique (Fe^{3+}) intraluminal est réduit en fer ferreux (Fe^{2+}) par **Dcytb** (ferriréductase de la bordure en brosse entérocytaire) (*duodenal cytochrome b*) puis transporté à travers la membrane luminale grâce au transporteur de cation divalent **DMT1 (Dimetal transporter 1)**.

c) Sortie basolatérale du fer : passage du fer à travers les entérocytes vers le plasma

La sortie du fer vers la circulation nécessite l'intervention conjuguée de 2 protéines membranaires situées sur la membrane basolatérale de l'entérocyte villositaire.

L'**héphaestine** assure l'oxydation du fer ferreux en fer ferrique Fe^{3+} . En effet, niveau de l'entérocyte, l'action ferroxidasique est assurée non pas par la **céruleoplasmine** à l'instar des autres tissus, mais par une ferrioxydase spécifique cuivre dépendante nommée **héphaestine**.

La **Ferroportine (ou Ireg1 ou MTP1)** assure le transfert du Fe^{3+} vers la transferrine plasmatique. Ce transporteur est exprimé au niveau des entérocytes villositaires, des macrophages, des hépatocytes et des cellules nerveuses.

I. 2. 2. transport plasmatique du fer :

La Transferrine permet de capter le fer libéré des tissus, principalement des macrophages. Parallèlement à la captation du fer tissulaire, la transferrine permet de délivrer le fer à l'ensemble des tissus, surtout à la moelle osseuse, dont l'approvisionnement en fer est strictement tributaire de la transferrine.

Dans les conditions physiologiques, le coefficient de saturation de la transferrine est d'environ 30%. La transferrine n'est jamais totalement saturée afin de protéger l'organisme de la toxicité du fer libre. Celui-ci peut apparaître dans la circulation sanguine dès que le coefficient de saturation de la transferrine atteint 45%.

Le fer non lié à la Tf, classiquement appelé « *non transferrin bound iron* (NTBI) », est quantitativement très faible et est capté par le foie dans les conditions physiologiques. Le NTBI qui traverse les membranes cellulaires et s'accumule dans les cellules est alors appelé *labile plasma iron* (LPI). En cas de surcharge martiale, son entrée cellulaire échappe aux mécanismes de régulation et cette fraction augmente au niveau du plasma, phénomène responsable de sa toxicité.

Dans les conditions physiologiques, une fraction négligeable du fer plasmatique est véhiculée par l'haptoglobine, la ferritine plasmatique et des anions tels que le citrate et l'acétate.

I. 2. 3. Stockage :

Le fer des réserves est de 30 à 40 mg/kg, essentiellement sous forme de ferritine (95%). Le foie est le principal organe de réserves (hépatocytes et cellules de Kupffer).

Il existe deux molécules de réserve : la ferritine et l'hémosidérine. Le fer de la ferritine est disponible à la différence du fer de l'hémosidérine. Les réserves en fer sont parenchymateuses et macrophagiques. Le fer parenchymateux vient de la seule transferrine. Le fer macrophagique vient de l'hémolyse.

Dès que la teneur en fer plasma plasmatique labile augmente, la fonction de stockage est immédiatement sollicitée afin d'éviter les effets radicalaires du fer en excès.

Le stockage du fer ferreux est assuré par la ferritine. En cas de surcharge cellulaire en fer, les molécules de ferritine en excès sont captées par les lysosomes qui assurent leur dégradation partielle en un composé amorphe insoluble, l'**hémosidérine**. À l'opposé, lorsque la teneur du pool labile en fer diminue, la ferritine relargue son fer, qui passe à l'état ferreux grâce à des agents réducteurs tels que l'acide ascorbique, le glutathion et les flavoprotéines.

I. 2. 4. Elimination :(14)

L'homéostasie du fer dans l'organisme est conditionnée par la balance des apports et des pertes. En effet, L'organisme ne possède pas de voies physiologiques d'excrétion du fer excédentaire et une surcharge en fer de l'organisme ne peut être évitée que par un contrôle fin de l'absorption intestinale et du recyclage macrophagique.

Il n'existe pas de système actif d'excrétion mais le fer est l'objet d'une élimination par les voies digestive (exfoliation des cellules intestinales), cutanée, urinaire et biliaire. Les pertes quotidiennes sont très faibles, de l'ordre de 1 à 2 mg/j. Elles compensent la quantité de fer absorbée. Il apparaît donc que le métabolisme du fer s'effectue en un véritable circuit fermé.

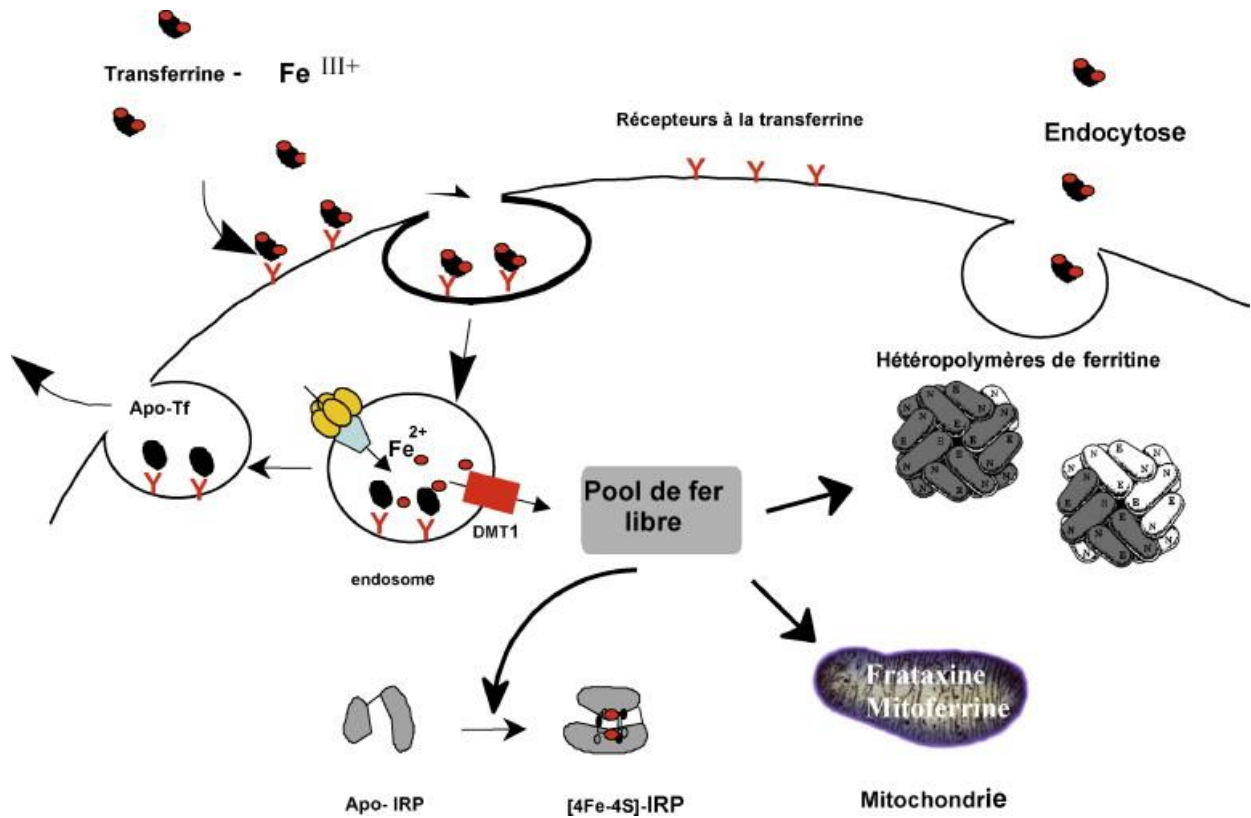


Figure 6. Capture, transport et stockage du fer dans la cellule. La fixation du complexe fer-transferrine sur son récepteur entraîne la formation d'une vésicule d'endocytose et l'internalisation du complexe. La majorité du fer est exporté vers la mitochondrie, en partie grâce à la mitoferrine. Dans la mitochondrie, le fer est utilisé pour la synthèse d'hème et l'assemblage des centres fer-soufre.(4)

I. 3. L'homéostasie martiale:

Au niveau de l'organisme, la donnée nouvelle est représentée par le rôle crucial de l'hépcidine comme régulateur de l'absorption digestive et du relargage macrophagique du fer en fonction des besoins de la moelle osseuse.

I. 3. 1. Le rôle de l'hépcidine :(15)(16)

a) l'hépcidine :

L'hépcidine est un élément-clé du contrôle de l'homéostasie du fer. C'est un petit peptide hormonal produit par le foie (« hep » pour hépatocyte et « idine » pour son activité antimicrobienne), distribué dans le plasma et excrété dans les urines. C'est un régulateur négatif de l'absorption intestinale du fer et du recyclage du fer héminique par les macrophages.

En cas de besoin en fer (alimentation pauvre en fer, hémorragie, hypoxie, hémolyse, etc.), la synthèse d'hépcidine est fortement réprimée, l'absorption intestinale et la mobilisation des réserves de fer provenant des macrophages sont stimulées. À l'inverse, les situations inflammatoires (arthrite, infections chroniques, certains cancers) entraînent le plus souvent une hausse de la synthèse d'hépcidine entraînant la diminution de l'absorption intestinale du fer et un blocage du recyclage du fer par les macrophages.

b) mode d'action :

L'hépcidine empêche l'export du fer des entérocytes, site de l'absorption intestinale du fer alimentaire, et des macrophages, site de recyclage du fer de l'hémoglobine. Pour cela, l'hépcidine se lie à la ferroportine, en induisant son internalisation et sa dégradation, et inhibe ainsi le passage du fer vers le compartiment sanguin.

La ferroportine, le seul exportateur de fer connu est présent à la surface des entérocytes, des macrophages et des hépatocytes. Elle contrôle la quantité de fer libérée dans le plasma. La ferroportine possède un domaine de liaison à l'hépcidine. Ce domaine permet à l'hépcidine d'interagir avec la ferroportine à la surface membranaire de manière à limiter l'incorporation de fer.

c) Régulation de la synthèse d'hépcidine :

La baisse de l'hépcidine peut s'observer dans 2 tableaux totalement opposés :

Un abaissement primitif est responsable d'une surcharge martiale, alors que l'anémie et l'hypoxie entraînent une diminution secondaire de l'hépcidine.

L'élévation primitive (hyperexpression du gène de l'hépcidine) est responsable d'une anémie ferriprive sévère, tandis que les anémies inflammatoires et les surcharges secondaires en fer s'accompagnent d'une augmentation de l'hormone.

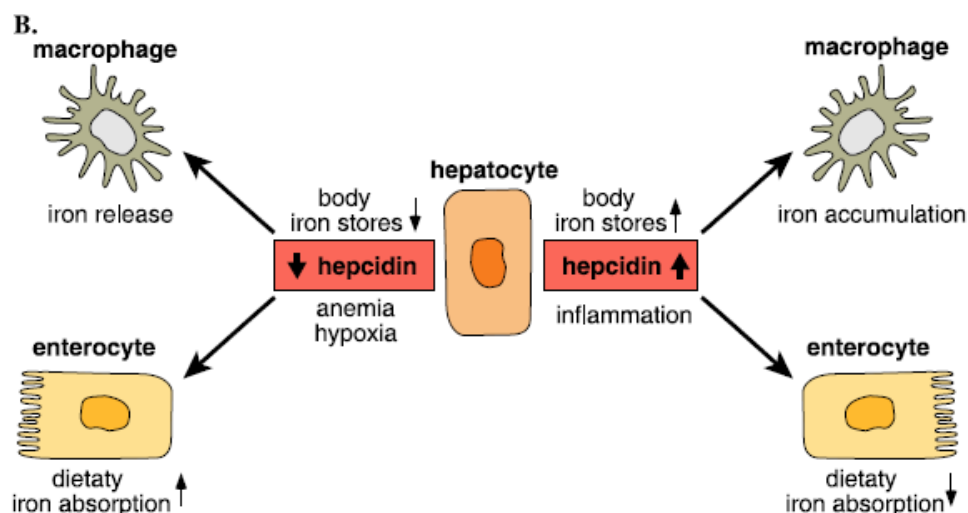


Figure 7. Modèle pour les fonctions de régulation de l'hépcidine. Une diminution des taux plasmatiques d'hépcidine, à la suite de la réduction des réserves de fer de l'organisme, l'exigence pour l'érythropoïèse ou une hypoxie, favorise l'absorption du fer alimentaire et la libération du fer par les macrophages. Une augmentation des niveaux plasmatiques d'hépcidine en réponse à la surcharge en fer ou de l'inflammation inhibe l'absorption du fer alimentaire et la libération du fer par les macrophages. (10)

c-1) rôle de l'EPO : (17)

Les besoins en fer sont contrôlés par l'érythropoïèse et l'EPO semble avoir un rôle dans la régulation de l'hepcidine. En effet, lorsque l'érythropoïèse est stimulée par une perte sanguine ou une hémolyse, l'expression de l'hepcidine est réduite même en présence d'une surcharge en fer comme cela a été observé chez les patients atteints de β thalassémie.

De plus l'injection d'EPO à des souris aboutit à une diminution de l'hepcidine. A l'inverse, l'expression de l'hepcidine augmente lorsque des souris sont traitées avec des inhibiteurs d'EPO (carboplatine, doxorubicine). (18)

c-2) rôle de l'hypoxie :(19)

L'anémie conduit à une diminution de l'apport d'oxygène aux tissus ce qui provoque une hypoxie. L'hypoxie est caractérisée par la diminution de l'expression de l'hepcidine dans le foie, la libération du fer par les cellules du système réticuloendothélial et par une augmentation de l'absorption duodénale du fer.

- **HIF1 α** (20)

L'hypoxie et la carence martiale induisent la synthèse d'« hypoxia inducible factor 1 » (HIF1 α) par les hépatocytes, un facteur de transcription régulée par l'oxygène, activant le gène de l'EPO. L'EPO se fixe sur un récepteur spécifique au niveau des progéniteurs érythroïdes, ce qui permet leur prolifération et induit la production de globules rouges. Les progéniteurs érythroïdes immatures sont les principaux consommateurs de fer dans l'organisme.

D'autre part, l'induction d'HIF1 α est associée à une diminution de l'expression de l'hepcidine par fixation à son promoteur. Elle augmente aussi l'expression de la furine qui assure le clivage de l'hémojuvéline membranaire en hémojuvéline soluble, un inhibiteur de l'expression de l'hepcidine.

- **HIF2 α** (21)

Une privation en fer induit l'expression de HIF2 α , une autre sous-unité de HIF qui jouerait un rôle crucial dans l'absorption intestinale de fer. La surexpression de HIF2 α dans l'intestin conduit à une augmentation de l'expression de Dcytb et DMT1.

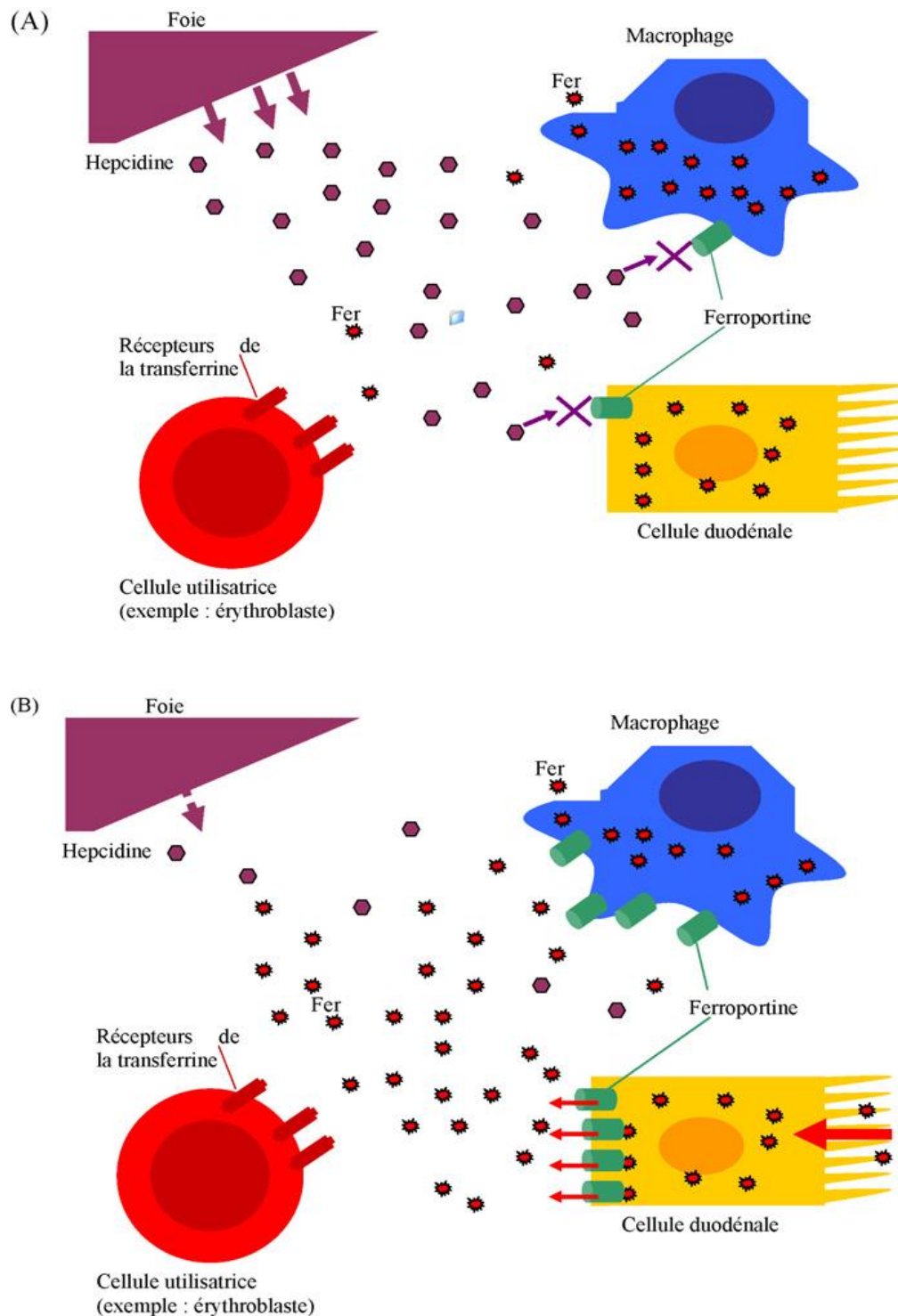


Figure 8. Schémas simplifiés du métabolisme du fer au cours de différents états pathologiques. (A) : Syndrome inflammatoire : l'hépcidine est synthétisée en quantité importante. Le fer n'est plus exporté du macrophage (accumulation sous forme de ferritine) et de la cellule duodénale (élimination par la desquamation). Le fer sérique s'abaisse et n'est plus disponible pour l'érythroblaste. (B) : hémochromatose génétique : la mutation du gène *HFE* entraîne une sous expression de l'hépcidine par rapport au degré de surcharge en fer. La ferroportine agit pleinement et le fer absorbé en grandes quantités s'accumule, saturant la transferrine.(22)

I. 3. 2. Le recyclage du fer héminique

L'essentiel du fer utilisé pour la production quotidienne des globules rouges (GR) provient du recyclage du fer libéré par les GR sénescents. Ce processus, appelé érythrophagocytose, permet de recycler efficacement le fer héminique et contribue largement aux apports en fer nécessaires à l'érythropoïèse. Le fer libéré est ensuite stocké associé à la ferritine, ou recyclé vers le plasma par la ferroportine et réoxydé par la céruloplasmine avant d'être fixé par la transferrine (fig. 9). La majorité du fer plasmatique est distribuée aux précurseurs hématopoïétiques de la moelle osseuse. Ce mécanisme permet de fournir les 25 à 30 mg de fer nécessaires à l'érythropoïèse journalière.

Métabolisme du fer dans les macrophages

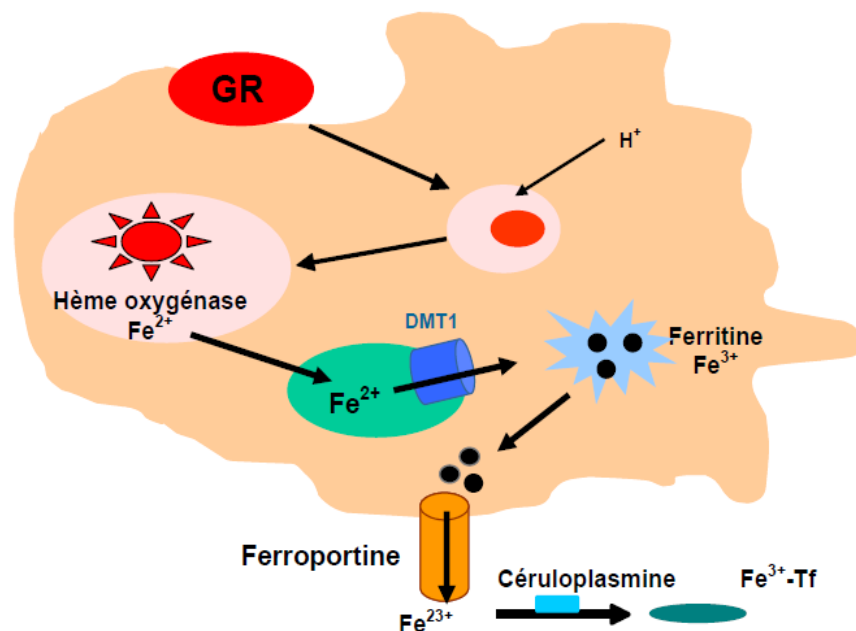


Figure 9. Érythrophagocytose et recyclage du fer héminique. Les globules rouges sénescents sont phagocytés par les macrophages. Fe(II +) = fer ferreux ; Fe(III +) = fer ferrique.(4)

I. 3. 3. Régulation intracellulaire par le système IRE-IRP :(23)(24)

Le contrôle de la quantité de fer repose avant tout sur la maîtrise de l'entrée du fer dans la cellule et sur ses capacités de stockage. Au niveau intracellulaire, l'homéostasie du fer est assurée par le système IRE (*Iron Regulatory Element*) – IRP (*Iron Regulatory Proteins*) :

L'IRE (iron responsive element) est une séquence nucléotidique qui peut être retrouvée sur des zones non traduites de certains ARNm de la ferritine et du récepteur de la transferrine.

L'IRP (iron regulatory protein) est une protéine à centre fer-soufre qui a capacité à interagir avec l'IRE en fonction de la quantité de fer.

Lorsque le statut cellulaire en fer est trop bas, l'IRP se lie à l'IRE. Ainsi, la cellule, en augmentant l'expression du récepteur de la transferrine pour accroître la captation de fer, et en diminuant la synthèse de ferritine qui n'est plus nécessaire, s'adapte à la carence cellulaire relative en fer.

A l'inverse, en cas d'élévation du taux de fer intracellulaire, et particulièrement du LIP (*Labile Iron Pool*), l'IRP ne se lie plus à l'IRE. La cellule s'adapte donc en réduisant la synthèse de récepteur de la transferrine et en majorant la synthèse de la ferritine. Ce mécanisme de régulation post-transcriptionnel par le fer permet à la cellule d'adapter sa capacité d'acquisition du fer à ses besoins immédiats et de limiter l'effet toxique du fer dès que le fer cytosolique augmente.

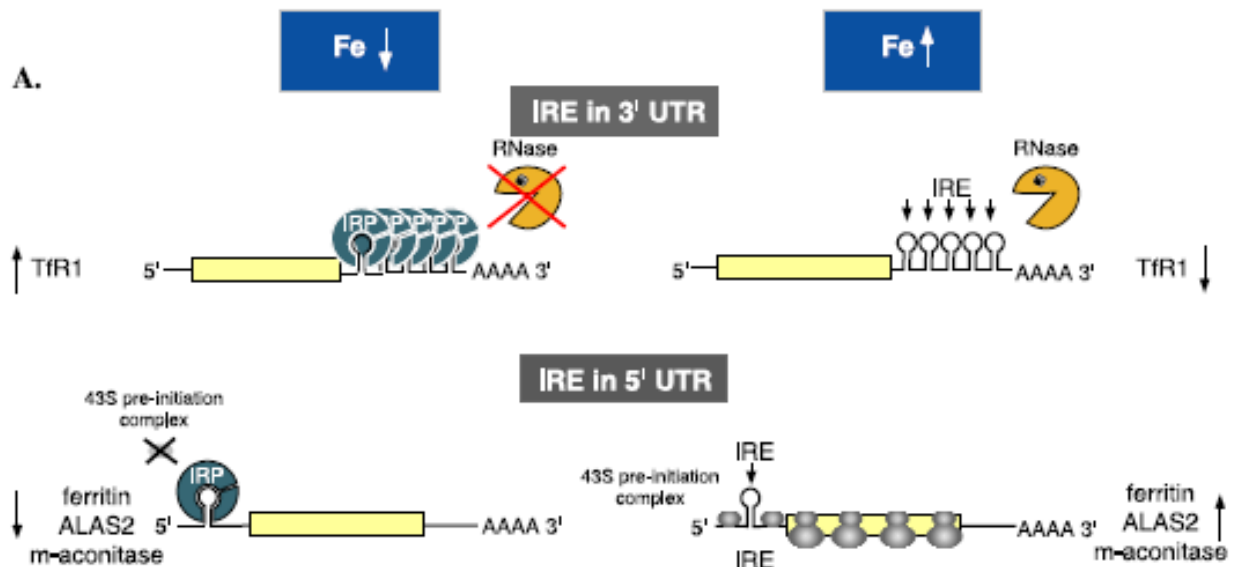


Figure 10. Réponses homéostatiques aux apports de fer par interactions IRE-IRP. Un apport de fer diminué active la liaison de l'IRP à l'IRE, entraînant ainsi une stabilisation de l'ARNm de TfR1 et l'inhibition de la traduction de l'ARNm codant pour la ferritine. A l'inverse, les IRP ne se lient pas aux IRE apparentés dans les cellules chargées en fer, permettant la dégradation de l'ARNm de TfR1 et la traduction de la ferritine. (10)

I. 3. 4. Rôle du gène HFE (pour « High Fer ») : (25)

Le gène *HFE* est impliqué dans l'hémochromatose héréditaire, une maladie autosomique récessive fréquente dans le nord de l'Europe. La maladie se caractérise par une absorption excessive du fer alimentaire par le duodénum et par une augmentation de la libération du fer des cellules réticuloendothéliales. L'hémochromatose est caractérisée par une accumulation du fer dans le parenchyme hépatique, le pancréas, les articulations, le cœur, l'hypophyse et la peau. Ceci aboutit en l'absence de traitement, à une cirrhose ou un cancer du foie. Le diagnostic positif repose sur l'augmentation du coefficient de saturation de la transferrine au-delà de 45% dont la valeur prédictive est de près de 100%; l'ascension de la ferritine est plus tardive.

La forme la plus courante de la maladie est due à une mutation du gène *HFE* qui provoque la substitution d'une cystéine par une tyrosine en position 282 de la protéine. D'autres mutations ont été caractérisées notamment H63D et S65C. La surcharge en fer n'apparaît pas chez tous les individus porteurs car la pénétrance de la maladie est incomplète.

L'expression du phénotype dépend de facteurs environnementaux. L'installation de la surcharge s'explique par une expression inappropriée de l'hepcidine par rapport à la charge en fer de l'organisme lorsque *HFE* n'est pas fonctionnelle. (26)

I. 4. Conséquences d'un déséquilibre de l'homéostasie du fer : (27)

I. 4. 1. La carence martiale :

Tout déséquilibre entre le fer disponible dans l'organisme et les besoins de ce dernier pour la production des érythrocytes peut aboutir à une anémie par carence en fer. L'installation de l'anémie peut durer plusieurs mois durant lesquels plusieurs paramètres biologiques seront touchés :

- baisse de la ferritinémie
- augmentation du récepteur soluble de la transferrine
- diminution de la saturation de la transferrine
- diminution du volume globulaire moyen (VGM) et de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)

Les signes cliniques de l'anémie sont une asthénie, une dyspnée d'effort ainsi qu'une pâleur cutanéomuqueuse.

a) les 3 stades de la carence en fer :

Selon *Chatard et al. (1999)* (28)

- un stade pré-latent : le niveau des réserves en fer de l'organisme diminue: ce premier **stade** est reconnu par une baisse isolée de la ferritine sérique. mais les marqueurs du fer circulant sont normaux et l'hématopoïèse est normale.
- un stade latent : la ferritinémie, le fer sérique et le coefficient de saturation de la transferrine sont diminués, mais l'hématopoïèse est préservée; l'élévation de la CFT et donc la diminution du CST traduisent l'insuffisance d'apport de fer à la moelle osseuse. La restriction d'apport de fer pour la synthèse de l'hémoglobine est également responsable d'une élévation de la protoporphyrine érythrocytaire. Les paramètres de l'hémogramme ne sont pas encore très perturbés mais apparaît déjà une diminution de la TCMH qui précède la baisse du VGM. Le **deuxième stade** correspond à la déficience de l'érythropoïèse et s'accompagne d'une concentration élevée de sTfR.
- le stade final : le récepteur soluble de la transferrine est élevé et il existe une anémie microcytaire hypochrome. Le **troisième stade** correspond à l'anémie ferriprive où le retentissement sur l'hématopoïèse se remarque avec la chute du taux d'hémoglobine.

La baisse du VGM signale un ralentissement de la synthèse de l'hémoglobine, une augmentation des mitoses au-delà du nombre habituel au niveau des érythroblastes produisant des hématies de petite taille peu chargées en hémoglobine (microcytose). Par ailleurs la baisse du TCMH signe une persistance de la carence en fer diminuant dans un premier temps la production d'hématie et dans un second temps leur concentration en hémoglobine caractérisant une hypochromie. Il y a également baisse du CCMH et du nombre de réticulocytes par rapport à la normale.

En conclusion, il existe différents stades de déficit martial, de la carence simple à l'anémie ferriprive, présentant une gravité croissante. Dès le premier stade, cependant, les aptitudes physiques, les capacités de récupération et les performances de l'ensemble des cellules se trouvent déjà affectées, d'où l'intérêt d'intervenir précocement sur ces perturbations.(4)

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (2004) :

L'OMS a identifié la carence en fer sans anémie comme un problème de santé lié à la nutrition qui est rencontré couramment dans le monde. Une hémoglobine <120g/L est définie comme **l'anémie absolue**. Pour un sujet ayant un taux d'hémoglobine supérieur à 120g/L, mais avec une carence en fer, une augmentation de l'Hb > 10 g/L après supplémentation en fer a été définie comme une **anémie relative**. La ferritine sérique <16 µg/L reflète une carence en fer certaine et une ferritine de 16 à 20 µg/L avec une saturation de la transferrine <20% est classée comme une carence en fer probable.(29)

Selon Peeling et al. (2007):(30)

- Dépletion en fer : ferritine <35µg/L, hémoglobine >115g/L, saturation de la transferrine >16%
- Érythropoïèse déficiente en fer : ferritine <20µg/L, hémoglobine >115g/L, saturation de la transferrine <16%
- Anémie ferriprive : ferritine <12µg/L, hémoglobine <115g/L, saturation de la transferrine <16%)

Des troubles du métabolisme du fer se produisent chez beaucoup d'athlètes qui ne sont pas anémiques. A ce stade précoce, cette situation est appelée déficience latente en fer ou carence en fer subclinique.

b) Conséquences de l'anémie sur l'organisme :

La carence en fer conduit progressivement à l'anémie et les fonctions fer-dépendantes sont touchées. Les symptômes comme fatigue, malaise ou baisse de concentration sont généralement attribués à l'anémie ferriprive. Il existe aujourd'hui des preuves cliniques selon lesquelles ces symptômes peuvent également provenir d'une carence en fer sans anémie. (31)

Des résultats suggèrent également que le fer joue un rôle dans l'immunité et les infections. L'anémie ferriprive porte en effet atteinte à certains aspects de la fonction immunitaire. (32) Une carence en fer semble avoir peu d'effet sur la production d'anticorps mais peut être associée à une réponse immunitaire à médiation cellulaire dégradée incluant une réduction du nombre de lymphocyte T (CD3+) et une réduction de l'activité des cellules NK. Des individus ayant des niveaux de ferritine sérique entre 12 et 30µg/L ont une activité plus basse des cellules NK que des sujets présentant des taux de ferritine normaux. De plus, les sujets inférieurs à 12µg/L ont une activité cellulaire NK plus faible encore que les sujets à la ferritine comprise entre 12 et 30µg/L. (33)

I. 4. 2. La surcharge en fer :

Les effets d'une surcharge en fer au sein de l'organisme s'expliquent par la réactivité du fer non lié à la transferrine, ou fer libre. Cette réactivité peut entraîner la formation de radicaux libres par la réaction de Fenton. Globalement, les surcharges en fer exposent à un risque métabolique (diabète, hypertension) et hépatique (cirrhose et hépatocarcinome) accru. La toxicité du fer en excès sera décrite dans la partie 4.

I. 4. 3. Exploration du métabolisme du fer : Examens biologiques disponibles⁽³⁴⁾ (*recommandations HAS 2011*)

L'examen de référence pour estimer la quantité de fer est l'analyse d'une biopsie de moelle osseuse après coloration spécifique du fer. Celle-ci constitue un geste invasif et traumatique. On utilise en pratique les examens accessibles par un prélèvement veineux :

a) Fer sérique

Le fer sérique subit d'importantes variations nyctémérales individuelles: l'amplitude au cours de la journée est de 30 à 40 % en moyenne et le taux sérique de fer augmente après les repas ou la prise d'un traitement par le fer. Le fer sérique est augmenté en cas de surcharge en fer, hépatites et cirrhoses, alcoolisme chronique, hémolyses, syndromes myélodysplasiques. Il est abaissé en cas de carence martiale, mais aussi en situation d'inflammation. Valeurs normales : 10 à 30 $\mu\text{mol/L}$ ou 0,55-0,65mg/L chez l'homme et 8 à 28 $\mu\text{mol/L}$ ou 0,42-0,62mg/L chez la femme

b) Transferrine

Les valeurs habituelles chez l'adulte sont de 1,6 à 3,2 g/l. Les facteurs de diminution sont la surcharge en fer, l'insuffisance hépatocellulaire et la dénutrition majeure via une diminution de sa synthèse, le syndrome néphrotique et le syndrome inflammatoire par augmentation de son catabolisme. La transferrine est augmentée pendant la carence en fer. La diminution de la transferrine ne survient que lorsque les réserves sont épuisées, le fer sérique diminué et que l'érythropoïèse devient insuffisante.

Deux éléments théoriques sont calculés à partir de ce dosage pondéral de la transferrine :

- la capacité totale de fixation en fer de la transferrine (CTFT) (également appelée capacité totale de saturation en fer de la transferrine ou CTST).

$\text{CTFT } (\mu\text{mol/L}) = \text{transferrine } (\text{g/L}) \times 25$ ou $\text{CTFT } (\text{mg/L}) = \text{transferrine } (\text{g/L}) \times 1,395$.

La capacité de fixation de la transferrine normale est de l'ordre de 40 à 80 μM .

- le coefficient de saturation en fer de la transferrine (CST), qui correspond au rapport entre le fer sérique et la capacité totale de fixation de la transferrine (fer sérique/CTFT) informe sur le transport et la livraison du fer aux cellules utilisatrices. Les valeurs habituelles chez l'adulte sont entre 20 et 40 %. Il reflète le fer disponible pour l'érythropoïèse.

c) Ferritine plasmatique (PF)

La ferritine sérique reflète les réserves de fer de l'organisme. Elle est augmentée en situation de surcharge (telle que l'hémochromatose) et diminuée en situation de carence (l'anémie ferriprive). Habituellement, 1 $\mu\text{g/l}$ de ferritine sérique correspond approximativement à 10 mg de fer en réserve. Les situations qui se traduisent par une augmentation de la ferritine sont l'inflammation, la cytolyse hépatique et musculaire, le diabète décompensé, l'éthylisme, l'hyperthyroïdie, certains syndromes métaboliques. Dans ces situations cliniques, l'interprétation du résultat doit tenir compte de ces variations indépendantes d'une carence en fer.

La présence d'une anémie ferriprive n'est pas vraisemblable pour des valeurs de ferritine sérique supérieures à 40 $\mu\text{g/L}$ dans la population générale et supérieures à 70 $\mu\text{g/L}$ pour les patients présentant des pathologies inflammatoires ou hépatiques. Cette notion souligne l'importance de connaître le contexte pour interpréter les résultats de ferritine sérique.

D'une façon générale, les femmes en période d'activité génitale et les individus en croissance, notamment les adolescents, ont des valeurs moyennes de ferritine sérique plus basses.

Les valeurs normales de la ferritine sérique, variables dans la littérature en fonction de l'âge et du sexe, sont de 15 à 300 µg/L pour les hommes et de 15 à 150 µg/L pour les femmes.

La ferritine intra-érythrocytaire est un bon reflet des stocks, mais son dosage exige un sang fraîchement prélevé et une séparation des leucocytes, ce qui en limite l'usage en routine. Elle est dosée après lyse des globules rouges, et correspond donc à une moyenne des ferritines érythrocytaires. Elle est rarement utilisée en pratique courante.

d) Récepteurs solubles de la transferrine (sTfR)

Les récepteurs de la transferrine sont très majoritairement exprimés sur les précurseurs érythrocytaires dans la moelle osseuse. Le nombre de récepteurs de la transferrine à la surface cellulaire est régulé positivement par les besoins en fer de la cellule. La forme soluble est obtenue par protéolyse de la forme membranaire.

L'avantage de ce marqueur serait son indépendance par rapport au statut inflammatoire, ce qui lui donnerait une place dans la stratégie diagnostique d'une carence en fer, en situation d'inflammation ou lors de périodes d'entraînement intense. La variabilité biologique intra-individuelle est faible. Les valeurs normales sont de 0,83 à 1,76mg/L.

Les valeurs moyennes des concentrations de sTfR sont significativement plus élevées chez les sujets ayant des niveaux de ferritine sérique allant de 12 à 20µg/L que chez les sujets ayant un taux de ferritine de 30 µg/L. (35)

Ainsi les concentrations de sTfR de sujets à l'érythropoïèse déficiente sont significativement plus élevées que chez les témoins sains.

e) L'indice sTfR/log(PF)(36)

La ferritine sérique reflète le compartiment de réserve du fer et sTfR reflète le compartiment fonctionnel. Les taux de ferritine et de sTfR sont inversement corrélés, et leur rapport, l'indice sTfR/log PF, permet une bonne estimation du fer de l'organisme et de la qualité de l'érythropoïèse.

L'indice (sTfR / log PF) < 4,5 est particulièrement utile dépister des déficits sans anémie.

Dans de nombreuses études sur des athlètes appauvris en fer sans anémie, seuls ceux qui ont des valeurs élevées de sTfR ont montré des performances sensibles à la supplémentation en fer, indépendamment des valeurs de ferritine. De plus, Magnusson et al. (37) ont trouvé des réserves de fer correctes dans la moelle osseuse de coureurs aux taux de ferritine réduits. Cela confirme qu'une ferritine basse isolée indique une baisse des réserves en fer mais ne contrarie pas le bon déroulement de l'érythropoïèse.

A titre d'exemple, dans l'étude de Sinclair et Hinton(2005)(38), les athlètes avec une ferritine plasmatique <15µg/L, mais avec sTfR normale ont maintenu des taux normaux d'érythropoïèse. En revanche, chez les athlètes qui présentaient des taux de ferritine compris entre 15 et 40 µg/L et des valeurs de sTfR élevées, une déficience de l'érythropoïèse était décrite. Ainsi, l'indice **sTfR/ log (PF)** a été jugé préférable à la ferritine plasmatique seule pour évaluer le statut en fer et la nécessité de supplémentation chez les athlètes.

Selon cette étude la prévalence de la carence en fer sans anémie chez les femmes est de 36% quand l'indice sTfR/log(PF) est utilisé comme critère (fig. 11B) contre 29% lorsqu'on utilise le taux de ferritine seul (fig. 11A). Pour les hommes, 4% (fig. 11A) sont carencés sur la base des valeurs de ferritine contre 6% (fig. 11B) avec l'indice sTfR/log(PF). L'usage de la ferritine comme seule critère est donc moins sensible que l'indice sTfR/log (PF) dans le dépistage d'une anomalie de l'érythropoïèse.

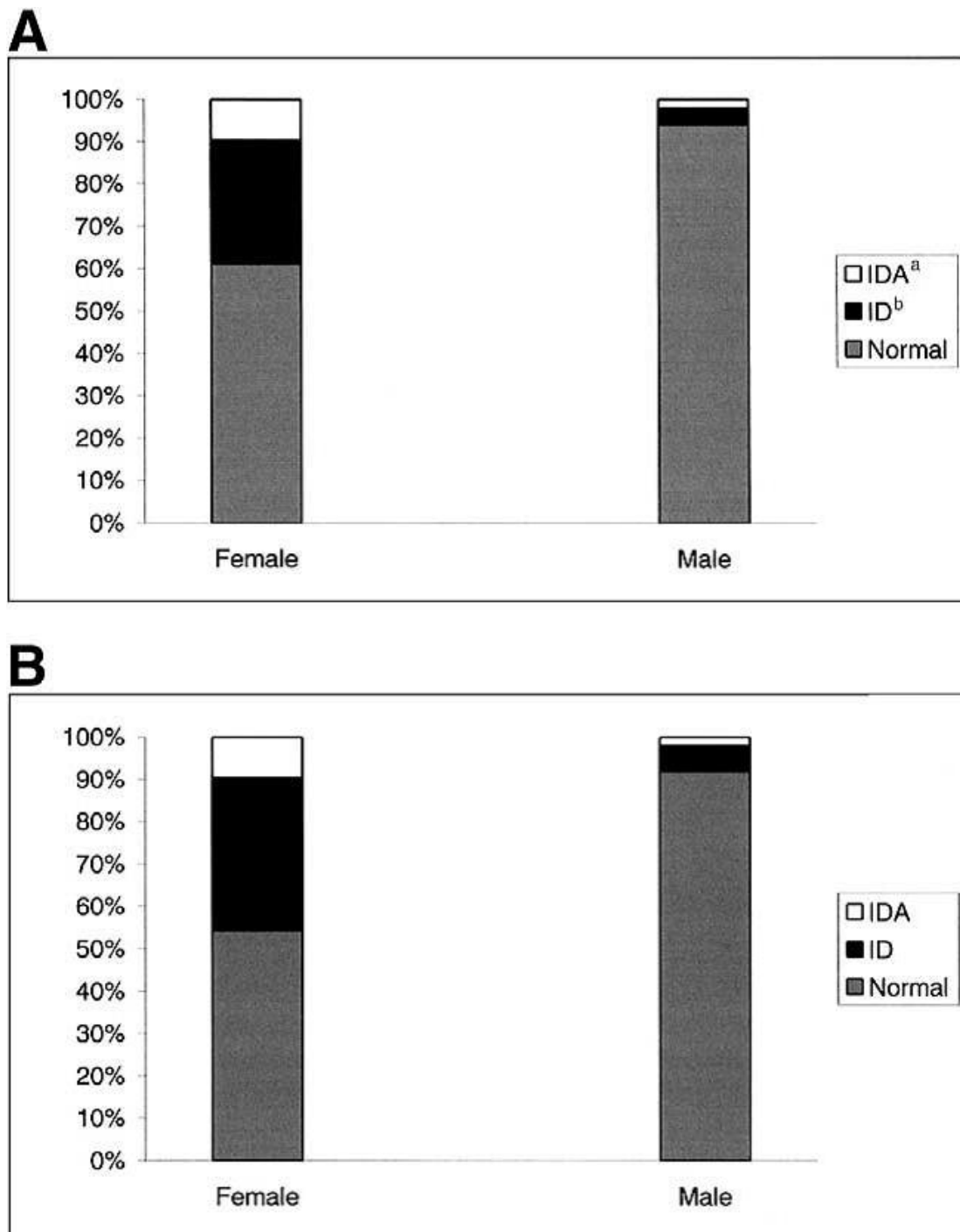


Figure 11. La prévalence de la carence en fer avec et sans anémie déterminée par le taux de ferritine sérique (A) et par l'indice récepteur soluble de la transferrine/log ferritine sérique (B). (IDA=iron deficiency with anemia. ID=iron deficiency without anemia.) (39)

En résumé, le fer en quelques chiffre(1)

0,5 : 1 litre de transpiration ou 1ml de sang élimine 0,5mg de fer.

1 : 1ml de globules rouges contient 1mg de fer.

4 à 5 : le coefficient d'absorption intestinal du fer de la viande est 4 à 5 fois supérieur à celui des végétaux.

5 : la couche terrestre est constituée par 5% de fer minéral

5,5 : en France, la densité en fer de l'alimentation est à 5,5mg/1000cal.

29 à 82 : dans une étude portant sur 52 athlètes universitaires, 29% des hommes et 82% des femmes avaient des taux sanguins ferriques indiquant un déficit en fer.

30 : chez la femme la perte menstruelle est importante : 25 à 30mg par cycle.

30 à 50 : les nutritionnistes estiment que 30 à 50% des femmes en âge de concevoir souffrent d'insuffisance en fer.

32,2 : c'est le pourcentage de femmes qui, consultant pour une plainte asthénique, avaient une ferritinémie inférieure à 20µg/L.

45 : lorsque la saturation de la transferrine dépasse 45%, une surcharge en fer est envisagée.

120 : la vie d'un globule rouge sur 120j, de la moelle osseuse des os long à la rate.

300 : l'hémochromatose, maladie génétique fréquente dans les populations de l'ouest européen, touche environ 1 personne sur 300.

Partie 2 : fer et sport : impact de la pratique sportive sur le statut martial

Des perturbations dans le métabolisme du fer se produisent chez de nombreux athlètes qui ne sont pas anémiques. À ce stade précoce, cette situation est nommée carence latente en fer ou une carence en fer infra-clinique. Il semble important d'examiner si la carence en fer est due au type d'exercice. L'énergie nécessaire pour effectuer la plupart des types d'exercices provient d'une combinaison de sources aérobies et anaérobies. Toutefois, le ratio varie en fonction du type de sport. La contribution de la production d'ATP anaérobie est plus grande dans les activités courtes, mais de haute intensité, tandis que le métabolisme aérobie prédomine durant de longues activités.

II. 1. Rappels sur le métabolisme énergétique (40)

Définitions préalables :

Puissance : quantité d'énergie produite par unité de temps

Capacité : quantité totale d'énergie ou réserve d'énergie disponible

Rendement : rapport de l'énergie réellement utilisée sur l'énergie totale libérée

Délai d'intervention : délai nécessaire pour que la filière se mette en place

II. 1. 1. Les filières énergétiques :(41)

a) L'ATP : dégradation et resynthèse

L'énergie directement utilisable par un organisme est presque systématiquement portée par des composés phosphatés portant le nom d'ATP. Ce qui caractérise les liens entre deux phosphates, c'est l'énergie qui leur est associée. Pour établir une telle liaison une grande quantité d'énergie doit être apportée à la réaction. Nous récupérons l'énergie que sa scission libère. Le problème est que tout l'ATP du corps suffit à peine à un exercice d'une seconde, notre organisme reconstitue donc en permanence des milliards de molécules d'ATP.

L'hydrolyse de l'ATP : est l'étape ultime précédant la contraction musculaire.

Lorsqu'une liaison phosphate est rompue :

- un groupe phosphate est enlevé de la molécule d'ATP

- de l'énergie est produite

- de l'adénosine diphosphate (ADP), un phosphate inorganique (Pi) et de l'acidité sont formés.

La réaction chimique associée est : $ATP \rightarrow ADP + P + H^+ + \text{énergie}$

La réaction de dégradation de l'ATP est rendue possible grâce à des enzymes appelées ATPases.

Reconstituer l'ATP grâce aux composés phosphate :

Tout juste dégradé, l'ATP est rétablie à partir de l'ADP et du phosphate (P) grâce à l'énergie libérée par la dégradation des réserves de Créatine Phosphate (CrP) :

$CrP + ADP \rightarrow ATP + C$ réaction catalysée par la CPK (créatine-phospho-kinase)

La créatine joue le rôle de réservoir supplémentaire d'énergie. Elle est là pour apporter l'énergie immédiate permettant la synthèse d'ATP.

La phosphocréatine se reconstitue au repos, lorsque l'ATP est redevenue abondant. L'énergie nécessaire à la synthèse de CP est donc fournie par la dégradation de l'ATP. Ce processus a lieu lors de la récupération suivant l'exercice. A ce moment, l'énergie nécessaire à la reconstitution de l'ATP provient directement de la dégradation des aliments.

Pour un exercice d'importance moyenne, 3 processus interviennent, mais pour des durées et puissances différentes dont le but commun est de régénérer la seule molécule d'énergie utilisable par nos muscles : l'Adénosine Tri Phosphate (ATP). Ces trois phases sont successivement :

b) la filière anaérobie alactique :

Cette filière intervient en l'absence d'oxygène et ne produit pas d'acide lactique. Nous avons juste assez d'ATP pour courir quelques secondes. Et le composé qui l'accompagne, la créatine phosphate, peut le relayer quelques secondes de plus seulement en participant à la resynthèse de l'ADP en ATP réalisée par la créatine kinase. C'est une réaction très rapide intervenant dès le début de l'exercice lorsqu'il est très intense, elle a un très grand débit mais une faible capacité.

Facteurs limitants de cette filière :

- La masse musculaire, la force et la vitesse de contraction ; elles sont augmentées par la musculation avec le développement de la masse musculaire et le travail de vitesse avec l'optimisation des qualités de la commande motrice.
- la quantité totale d'énergie disponible à partir des réserves d'ATP et de CrP. Elle dépend du degré d'entraînement (répétition d'exercices de 5 à 15 s), du volume musculaire et, à un moindre degré, de la nutrition.

Les réserves de CrP sont faibles, la puissance maximale ne peut être soutenue que 6 à 10s environ, puis la puissance diminue et, à partir de 15s, la filière énergétique suivante devient prépondérante.

Puissance : très importante, de l'ordre de 100 à 200kcal/min

Capacité : 7 à 15 s

Rendement : élevé, environ 40%

Délai d'intervention : pratiquement nul

c) la filière anaérobie lactique :

Pour aller plus vite, la filière anaérobie lactique ou acide intervient. Elle utilise le glycogène musculaire dégradé au cours de la glycolyse anaérobie jusqu'au stade du pyruvate puis du lactate. Cette filière intervient dans 2 cas :

- au début de l'effort (le temps que la filière aérobie se mette en place)
- si l'effort dépasse la Puissance Maximale Aérobie (terme défini en II. 1. 2)

Elle possède une puissance de resynthèse de l'ATP inférieure à celle du processus anaérobie alactique, mais est toutefois élevée. Sa capacité de production est par contre plus importante. Pleinement sollicitée elle assure la poursuite de l'exercice pendant environ 2min.

Faute d'apport suffisant en O₂, les corps réduits formés ne peuvent être oxydés : pour éviter leur accumulation en excès, ainsi que celle de pyruvate, un ion H⁺ est transféré au pyruvate, le transformant en lactate. Le problème pour le coureur est que la filière anaérobie déverse de l'acidité qui a la propriété de bloquer la contraction musculaire.

La **puissance maximale** peut être soutenue une vingtaine de secondes, couvrant de façon prépondérante, avec la filière anaérobie alactique, les exercices maximaux d'une quarantaine de secondes. Au-delà, la puissance est sous maximale avec participation progressive, à partir de 1min30 environ, de la filière aérobie.

Les facteurs limitants de la puissance maximale anaérobie lactique sont le débit, et donc l'activité des enzymes, de la glycolyse anaérobie, la proportion de fibres IIB (d'origine génétique), la commande motrice et la masse musculaire, ces deux derniers répondant à l'entraînement.

La **capacité maximale** est davantage limitée par la diminution du pH et l'accumulation de lactate dans le muscle que par les réserves de glycogène. L'ingestion de boissons alcalines, 1 à 2h avant le début de l'exercice, s'accompagne d'une augmentation du pouvoir tampon musculaire, reportant le délai d'apparition de la fatigue. Chez le sportif de haut niveau, le facteur limitant devient la teneur en glycogène musculaire, qui dépend d'une alimentation hyperglucidique.

Puissance : très importante, de l'ordre de 50 à 100 kcal/min

Capacité : 45s en puissance à 2-3min en capacité

Rendement : très légèrement plus élevé que le métabolisme aérobie, entre 25 et 30%

Délai d'intervention : pratiquement immédiat, réellement efficace au bout de 20 à 30s, dépendant de la rapidité de la baisse du stock d'ATP

d) la filière aérobie :

C'est la filière de base de notre organisme, en effet même au repos, celle-ci est en action pour reconstituer l'ATP utilisé par le système musculaire dans le métabolisme de base à une puissance d'environ 5% de la PMA.

Les substrats de la filière aérobie :

- Glucides : présents au sein de la cellule musculaire, cette disponibilité locale fait qu'ils sont dégradés en premier et pour des efforts de faible intensité de PMA.
- Lipides : arrivent à la cellule musculaire après diminution de l'insuline et augmentation du glucagon. Au-delà d'une intensité de 70-75% de la PMA, les réactions enzymatiques de la lipolyse sont bloquées.
- Protides : ne sont dégradés que s'il y a un manque de sucres dans l'organisme, l'hypoglycémie entraîne une libération de glucagon et de cortisol qui va entraîner la dégradation des protides, et extraire les acides aminés permettant la reformation de glucose. La protéolyse intervient tardivement dans l'effort et n'est pas souhaitable, elle entraîne fonte musculaire et surcharge en déchets azotés au niveau des reins et du foie.

La resynthèse de l'ATP se fait à partir de l'énergie libérée au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale en présence d'oxygène lorsqu'a lieu l'oxydation des corps réduits, formés lors de la dégradation du glucose et des acides gras.

Ce mécanisme donne le bilan énergétique le plus favorable, au moins sur le plan de la quantité d'énergie, notamment pour deux raisons :

- la quantité de glucides et surtout de lipides est très importante. L'oxydation complète des réserves de glycogène permettent de réaliser un exercice de 90min à 70% de VO_2max . (Acides gras pour une puissance inférieure à 65% VO_2max)
- il n'y a pas d'accumulation de produits de dégradation qui peuvent limiter le mécanisme (CO_2 et H_2O sont très facilement éliminés)

Les acides aminés participent peu comme substrats énergétiques, 5 à 15% selon la durée de l'exercice et l'état énergétique préalable. L'oxydation complète d'une molécule de glucose permet la resynthèse de 38 molécules d'ATP (contre 3 lors de la glycolyse). Lors de la dégradation des acides gras (AG), l'énergie récupérée, uniquement par oxydation, est encore supérieure, du fait de la densité énergétique élevée des réserves adipeuses de triglycérides. Mais le débit maximal de la lipolyse est relativement faible ; le délai de mise en jeu demande 10 à 20 min. La participation des AG augmente avec la durée de l'exercice sous-maximal aérobie, la déplétion des réserves de glycogène et le degré d'entraînement ; elle diminue quand la lactatémie augmente.

Ce mécanisme est étroitement dépendant de l'apport d' O_2 au niveau du muscle. Celui-ci est assuré par le fonctionnement synergique des systèmes de prélèvement (ventilation) et de transport (circulation) de l'oxygène. Plusieurs conséquences en découlent lorsque les besoins en oxygène augmentent pour couvrir une dépense énergétique accrue :

- un débit d'énergie (puissance) relativement faible, qui correspond à la consommation maximale d'oxygène du sujet.
- une limitation du système, non pas à cause de la quantité de glucides ou de lipides disponible mais par la quantité d' O_2 pouvant être apportée aux muscles (le facteur limitant est en fait le débit cardiaque)

L'endurance représente cette capacité des systèmes circulatoires, respiratoires et musculaires à favoriser le métabolisme aérobie. Celui-ci traduit l'aptitude de l'organisme à extraire, transporter et utiliser l'oxygène pour transformer l'énergie.

La capacité maximale aérobie est la quantité maximale d'énergie disponible à partir de l'oxydation des réserves énergétiques mobilisables à l'exercice : glycogène musculaire et hépatique, triglycérides des muscles et du tissu adipeux et glucose de la néoglucogenèse hépatique. L'endurance maximale aérobie est le délai d'épuisement (en min) lors d'un exercice réalisé à un pourcentage donné de la puissance maximale aérobie ou de VO_2max .

Le principal facteur limitant et déterminant de la capacité maximale aérobie est la teneur en glycogène musculaire, dont dépend l'épuisement lors d'exercices de quelques min à quelques heures; la capacité maximale aérobie augmente avec cette teneur, qui est améliorée par les régimes de surcharge glucidique.

Par ailleurs, la disponibilité des réserves de tissu adipeux est un facteur d'économie du glycogène musculaire, tout comme la régularité de l'allure en dessous de la zone transitionnelle aéro-anaérobie et l'apport de glucides exogènes.

Puissance : dépend des capacités de transport de l'oxygène

Capacité : dépend de la puissance utilisée. A 100% de PMA, elle varie de 2 à 12min, avec une moyenne de 6min a faible intensité, sa capacité est illimitée ou presque (grandes réserves d'acides gras, disponibilité d'O₂)

Rendement : dépend de la thermorégulation, de l'intensité de travail, du niveau d'entraînement, la moyenne est de 25%.

Délai d'intervention : dépend de l'entraînement, de la capacité à transporter l'oxygène. Les valeurs sont de 1 à 4 minutes.

Les courbes d'Howald (1974) et de Volkov (1977) servent depuis de nombreuses années de modèle de référence pour expliquer l'enchaînement de l'intervention des différentes filières énergétiques en fonction de leurs délais d'intervention et de la capacité de chacune d'entre elles à fournir le maximum d'ATP par unité de temps. Bien que le schéma laisse clairement apparaître un démarrage simultané des trois filières, les trois filières se relayent, avec un débit de moins en moins important en fonction du temps d'effort considéré.

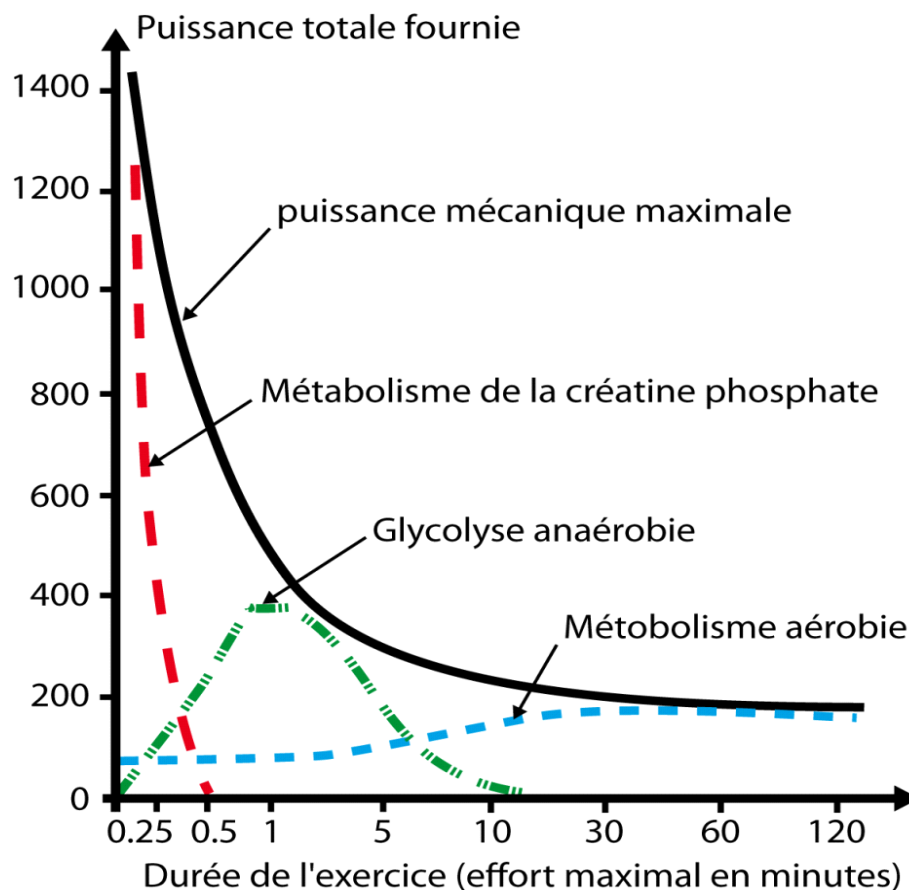


Figure 12. Courbe de Howald représentant le délai d'intervention des différents substrats au cours de l'exercice. (42)

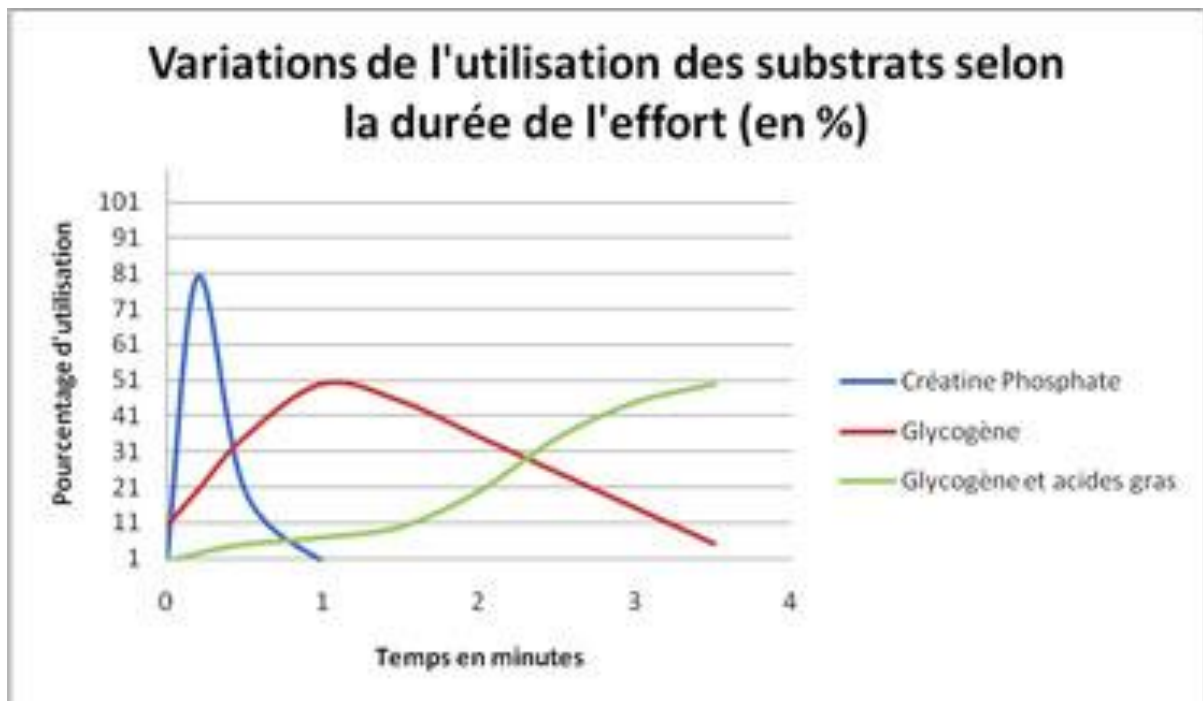


Figure 13. Courbe de Volkov représentant le pourcentage de substrats utilisés en fonction de la durée de l'effort. (42)

II. 1. 2. Marqueurs de performance énergétique (42)(43)

Si l'exercice dure sur une période prolongée, la contraction musculaire peut ne pas être soutenue et la performance peut diminuer. Cette incapacité à maintenir une contraction musculaire adéquate est généralement appelée « fatigue ». La fatigue est un phénomène complexe, multidimensionnel, qui peut résulter d'une incapacité à maintenir le débit métabolique et donc entraîner une baisse de l'énergie produite.

a) La consommation maximale d'oxygène : VO_2 max

La VO_2 max est le volume maximal d'oxygène qui peut être consommé par unité de temps, lors d'un exercice maximal ou exhaustif. A ce moment, si on augmente l'intensité de l'effort, la consommation d'oxygène n'augmente plus mais stagne en plateau ou diminue légèrement. L'entraînement aérobic améliore le système de transport de l'oxygène et donc la consommation maximale d'oxygène. La consommation maximale d'oxygène (VO_2 max) survient à une puissance d'exercice appelée puissance maximale aérobie (PMA). L'endurance est la capacité de maintenir longtemps un pourcentage élevé de sa PMA. La vitesse maximale aérobie (VMA) peut être définie comme la vitesse de course permettant de solliciter VO_2 max. La VMA est l'allure caractéristique du 2000m.

Il a été montré que la VO_2 max augmente essentiellement pendant les 8 à 12 premières semaines d'entraînement spécifique. Au-delà, même si le gain de VO_2 max est modeste, les pratiquants continuent malgré tout à améliorer leurs performances en endurance. Les athlètes développent alors leur aptitude à travailler à un pourcentage plus élevé de leur VO_2 max.

b) la mesure de VO₂max :

Mesure directe : Le sujet expire à travers un spiromètre, permettant la mesure du volume ventilé. Les ergomètres le plus souvent utilisés sont le tapis roulant et l'ergocycle. Les échanges gazeux sont mesurés en continu pendant toute l'épreuve. Il est donc possible de suivre l'élévation de VO₂ avec la puissance d'exercice imposée. Le plafonnement des échanges gazeux correspond à l'un des critères de l'atteinte de la consommation maximale d'oxygène. L'exercice est ressenti comme très pénible, ce qui conduit à l'arrêt de l'épreuve.

Mesure indirecte : il est possible de déterminer VO₂max à partir de la fréquence cardiaque d'exercice. Astrand et Ryhming ont construit un abaque permettant d'estimer la VO₂max, lors d'un exercice de puissance sous-maximale déterminé.

La consommation maximale d'oxygène est l'un des facteurs limitant les performances dans les activités sportives de longue durée. L'endurance est définie comme l'aptitude à maintenir une charge de travail quasi-maximale jusqu'à l'épuisement. Il est difficile de mesurer précisément l'endurance chez l'homme car les participants à l'étude doivent maintenir un effort sur un temps prolongé et la performance est hautement dépendante de la motivation individuelle.

La VO₂max est en général exprimée en ml d'oxygène consommé par kilogramme de poids et par minute (mL/kg/min). Ceci permet une comparaison plus fiable entre les individus, en particulier dans les activités où le poids constitue une charge, comme la course à pied. Dans les activités où le poids du corps intervient moins, comme la natation ou le vélo, la performance en endurance est surtout en relation avec VO₂max exprimé en litres par minute.

Les individus modérément actifs, âgés de 18 à 22 ans, ont une VO₂max aux environs de 38 à 42 ml/kg/min pour les femmes et 44 à 50 ml/kg/min pour les hommes. Après 25-30 ans, les valeurs de VO₂max des sujets inactifs diminuent d'environ 1% par an.

Chez les sportifs de haut niveau, la valeur la plus élevée a été relevée chez un skieur de fond norvégien champion du monde : 94ml/kg/min et chez une skieuse russe à 74 ml/kg/min.

c) Facteurs limitant VO₂max :

La consommation maximale d'oxygène dépend :

- Des possibilités d'adaptation du système d'échange gazeux, respiratoire et cardiocirculatoire, chargé de prélever, transporter et livrer l'oxygène au niveau des muscles. Plus les possibilités fonctionnelles de ce système sont élevées, plus la consommation d'oxygène sera grande. Ainsi, toute variation de la capacité de transport de l'oxygène par le sang, comme par exemple une modification du taux d'hémoglobine, retentit sur la VO₂max ;
- Des possibilités fonctionnelles du muscle d'utiliser l'oxygène et les substrats énergétiques disponibles : c'est ainsi que VO₂max est très bien corrélée avec la richesse du muscle en fibres oxydatives (I et IIA) et en capillaires, l'activité succinate-déshydrogénase de même qu'avec le volume et l'activité enzymatique des mitochondries.

d) Endurance aérobie :

On donne le nom d'endurance aérobie à l'aptitude à prolonger un exercice en puissance sous-maximale. La fraction de $VO_2\text{max}$ qui peut être soutenue dépend de la durée de l'exercice : plus celle-ci est longue, plus la fraction de $VO_2\text{max}$ est petite. Cette fraction de $VO_2\text{max}$ dépend aussi des qualités propres de l'athlète, essentiellement acquises par l'entraînement.

Les sportifs de haut niveau participant à des épreuves à forte dépense énergétique et de longue durée ont des consommations maximales d'oxygène très élevées. C'est le cas par exemple du ski de fond, de la course à pied (fond et demi-fond) ou du cyclisme. De même, les qualités d'endurance sont en relation directe avec la capillarisation, la densité des mitochondries et le potentiel enzymatique musculaire. Prenons pour exemple le cas d'Alberto Salazar possédant une $VO_2\text{max}$ de 70ml/kg/min. Celle-ci était inférieure à la $VO_2\text{max}$ attendue, compte tenu de sa performance de 2h8min au marathon. Cependant, il était capable de courir à 86% de sa $VO_2\text{max}$ au cours des 42 km, soit un pourcentage beaucoup plus élevé que les autres coureurs (75 à 85%). Ceci peut, en partie, expliquer son niveau de performance.

II. 1. 3. Les principaux tests d'évaluation de la performance (44)

a) Test d'évaluation de la puissance anaérobie alactique :

Ces tests viseront à faire effectuer des efforts les plus brefs et les plus « explosifs » possibles : soit une puissance maximale en un acte maximum unique (quelques secondes).

- Test de détente verticale ou jump-test : on demande au sujet debout de se mettre en flexion sur les jambes, et sans prendre d'élan, de sauter le plus haut possible.
- Test de célérométrie ou Margaria et Kalamen : il consiste à faire monter le plus vite possible un escalier de 15 marches standard de 17,5cm de haut, deux par deux puis trois par trois, après que le sujet ait pris son élan par une course de 6 mètres.
- Test du coup de pédalage unique : il consiste exécuter le plus rapidement possible un coup de pédalage unique sur un ergocyclomètre, contre une résistance fixée à 2,90Kgf

b) Test d'évaluation de la puissance anaérobie lactique :

On va chercher dans cette méthode à faire effectuer un effort maximum en 30 secondes.

Test de Wingate : consiste en un effort sur ergocycle, maximal d'emblée et d'une durée de 30s. La charge imposée est de 75g/kg de poids corporel. Le travail total fourni (en joules) représente la capacité anaérobie alactique et lactique pour la durée de 30s.

Si l'on prolonge un peu la durée de ces épreuves, on interfère alors avec le début de la capacité aérobie, tout en espérant mesurer le « travail lactique total ». L'épreuve de De Bruyn et Prevost correspond à ce principe. Elle se pratique sur ergocyclomètre ou tapis roulant avec une charge (résistance ou pente) et un rythme imposé. L'épreuve s'arrête quand le sujet est épuisé, ou ne peut plus maintenir sa vitesse constante.

c) Test d'évaluation de la puissance et de la capacité aérobie :

L'endurance est la possibilité de mettre en œuvre le plus longtemps possible une proportion suffisante de la puissance maximale. Les tests de terrain sont plus faciles à réaliser qu'en laboratoire, mais ils sont moins fiables, ils estiment la $VO_2\text{max}$.

Test de Cooper : Il s'agit en 12 minutes de parcourir la plus grande distance possible. La vitesse est relativement constante du début à la fin du test. Il permet de calculer une équivalence de $VO_2\text{max}$ grâce à la formule suivante : $VO_2\text{max (ml/min/kg)} = (22,351 * \text{distance en km}) - 11,288$

Test de Léger-Boucher : Sur piste, des plots sont disposés tous les 50m. Le rythme est donné par une cassette ; il faut ajuster sa vitesse au signal d'arrivée au niveau du plot. La vitesse augmente de 1km/h toutes les minutes. Le dernier palier atteint représente la VMA

Test de Luc-Léger ou navette : même principe mais aller-retour de 20m

Dans la majorité des études, les sujets accomplissent un protocole de course à pied afin de déterminer leur $VO_2\text{max}$ sur un tapis roulant en utilisant une version modifiée du protocole de course progressive jusqu'à l'épuisement d'Astrand.(45)

La réalisation de la $VO_2\text{max}$ est obtenue si au moins trois des critères suivants sont présents :

- un plateau de la consommation d'oxygène pour une augmentation de l'intensité de l'exercice
- le ratio d'échange respiratoire (VCO_2/VO_2) $\geq 1,1$
- une fréquence cardiaque de 85% du maximum prévu ($220 - \text{âge}$)
- concentration de lactate égale ou supérieure à 7mM
- la notation de perception de l'effort > 18 . (46)

II. 2. Prévalence de la carence martiale :

II. 2. 1. Dans la population :(47)

La carence en fer et l'anémie par carence en fer affectent des millions d'individus à travers le monde. On estime qu'une carence en fer touche environ 20% de la population mondiale avec des chiffres allant de 9 à 40% pour les adolescentes et les femmes jeunes, particulièrement concernées en raison des pertes menstruelles et des restrictions alimentaires que s'imposent beaucoup d'entre elles.

En France (48): dans l'enquête CNRS-Inserm 1994 menée dans le Val-de-Marne sur 1108 personnes âgées de 6 mois à 97 ans, la fréquence des carences en fer modérées a été évaluée à 15,4% chez les adolescentes et 6,8 à 10% chez les femmes selon leur âge. Cette carence semble liée à un déficit des apports puisque, selon cette même enquête, plus de 9 femmes sur 10 auraient des apports en Fer de 9 à 10mg/j alors que les normes recommandées sont de 16 à 18mg.

D'autres études montrent que 22% des femmes avant la ménopause présentent un taux de ferritine inférieure à 15 $\mu\text{g/L}$ et une hémoglobine normale.

Aux États-Unis (49): Environ 16% des femmes et 4% des hommes âgés de 18 à 45 ans sont carencées en fer sur la base d'une valeur de ferritine sérique $< 12\mu\text{g/L}$ mais non anémiques.

Au Royaume-Uni (50): la carence en fer affecte entre 16 et 21% des femmes en âge de procréer.

II. 2. 2. Chez le sportif :

Une forme de carence martiale sans anémie est fréquemment retrouvée chez les sportifs. Les anomalies se rencontrent principalement chez les athlètes de haut niveau, coureurs et skieurs de fond, cyclistes et nageurs d'endurance. Les sujets jeunes, les adolescents et les femmes sont à risques. La prévalence de l'anémie ferriprive chez les athlètes prépubères est de plus de 13%, et le dépistage de l'anémie dans ce groupe d'individus est recommandé. Les autres risques de déficit en fer chez les jeunes athlètes sont une infection par *Helicobacter Pylori*, un régime végétarien, et des grossesses rapprochées.

Globalement les données concernant les athlètes montrent une réduction significative de la ferritine par rapport à des sédentaires en raison d'une redistribution des réserves et d'une synthèse accrue de protéines contenant du fer.

Ferritine vs sTfR :(51)

La ferritine sérique est l'indicateur le plus utilisé. La valeur ferritine <20 µg/L est examinée parce qu'elle est fréquemment choisie dans les études comprenant à la fois des athlètes hommes et femmes. Cependant, il a été démontré que l'activité physique est accompagnée de réactions comparables à l'inflammation dans les articulations et muscles, qui peuvent induire une augmentation de la ferritine dans le plasma persistant pendant quelques jours après un effort intense.

Contrairement à la ferritine, le récepteur soluble de la transferrine (sTfR) a une faible variabilité biologique et reste assez stable après l'exercice ou une période d'entraînement. Les valeurs de sTfR chez des athlètes professionnels (triathlètes) sont similaires à ceux de sujets sédentaires. (52) Un exercice intense prolongé sur plusieurs jours n'affecte pas les valeurs de sTfR chez des judokas de haut niveau. (53) L'ensemble de ces données relate l'absence d'effet de l'exercice physique sur les concentrations de sTfR, son utilisation est donc recommandée comme un marqueur de la carence en fer chez les athlètes. (54)

L'usage de sTfR en médecine du sport est précieux car ce paramètre est à la fois un marqueur sensible de l'érythropoïèse et permet d'identifier un dysfonctionnement du métabolisme du fer ou une consommation de fer déséquilibrée.

Ces dernières années, **l'indice sTfR/log PF** a été largement utilisé pour mesurer le déficit en fer, étant plus sensible et spécifique que sTfR ou la ferritine seule. Une étude a montré que chez les athlètes, cet indice reste stable malgré des changements significatifs dans les taux de ferritine après une épreuve physique. Malczewska et al (55)(56)(57) ont constaté une valeur diagnostic élevée de cet indice chez les athlètes ayant une érythropoïèse déficiente en fer.

a) Sport amateur :

Une étude réalisée par Hinton et al. (2007) (58) chez 35 hommes et 59 femmes pratiquant un exercice aérobie 3 fois par semaine montraient que 46% des femmes et 11% des hommes étaient déficients en fer, mais pas anémique, sur la base d'un résultat subnormal à au moins un indicateur du statut en fer. (Ferritine <16 µg/L, sTfR >8.0mg/L ou index (sTfR / log ferritine) index >4.5).

Les effets d'un exercice physique régulier mais non professionnel sur l'anémie et le statut en fer ont été évalués chez de jeunes athlètes italiennes. Di Santolo et al (59) ont confrontés 70

pratiquantes (environ 11h de sport hebdomadaire) à 121 sédentaires. La fréquence de la carence en fer sur la base de valeurs de ferritine < 12 µg/L n'était pas significativement différente pour les athlètes et le groupe contrôle. Cependant, l'exercice physique a eu un impact sur la saturation de la transferrine qui était inférieure à 15% chez 26% des athlètes contre 13% des sédentaires. De même, des taux élevés de sTfR > 1,76 mg/L étaient retrouvés chez 24% des athlètes et 12% du groupe contrôle

b) Sport d'équipe :

L'évaluation initiale de 28 joueuses de l'équipe nationale de football féminin suédois a montré que 25% avait une concentration d'hémoglobine inférieure à 120 g/L. Une carence en fer a été observée chez 57% des sujets. (60)

Une étude mixte menée par Dubnov et Constantini (61) sur 103 pratiquants d'élite du basket-ball a montré que 22% était carencé en fer sur la base de niveau de ferritine < 20 µg/L (15% des hommes, 35% des femmes), une anémie ferriprive est retrouvée chez 7% des athlètes (3% des hommes, 14% des femmes).

Dans une étude menée en 2010 par Ahmadi et al (62) sur 42 athlètes féminines semi-professionnelles provenant de 3 disciplines collectives (basketball, handball et volleyball), plus de 33% des athlètes présentaient des valeurs de ferritine < 30 µg/L. Ceci malgré un taux global d'oligomérorrhée de 50% dans ce groupe de femme.

c) Sport d'endurance :

Sinclair et Hinton (39) ont mené une étude en 2005 sur un échantillon de 121 adultes bien entraînés à l'exercice aérobie, compétiteurs de niveau régional pour la course à pied et le cyclisme. 72 femmes et 49 hommes ont participé à une étude du statut martial pour déterminer la prévalence de carence en fer avec et sans anémie. 10% femmes et 2% des hommes avaient une anémie ferriprive (sérum ferritine < 16 µg/L; Hb < 120 g/L femme et < 130 g/L homme).

La carence en fer sans anémie (taux de ferritine sérique < 16 µg/L) a été trouvée chez 29% des femmes et 4% des sujets masculins. Ces chiffres s'élèvent à 36% des femmes et 6% des hommes en utilisant l'indice (sTfR:log sferritin > 4.5)

d) Cas particuliers :

d-1) la femme

Plusieurs études ont trouvé une plus grande prévalence d'anémie ferriprive chez les athlètes que dans la population générale, 11-14% versus 3-5% chez les femmes en âge de procréer. (59) Chez les femmes américaines fertiles pratiquant un sport de loisir aérobie, la prévalence de la carence en fer avec et sans anémie est respectivement de 11% et 30%. (39)

Dans les pays développés, la plus forte prévalence d'un statut en fer abaissé est observé chez les femmes avant la ménopause, principalement du à des apports trop bas en fer et à des pertes régulières de fer par le biais du cycle menstruel. (11) L'apport alimentaire de fer chez les athlètes féminines est serait plus bas que chez les athlètes masculins. Cependant, une étude néo-zélandaise montre que des apports élevés de fer par l'alimentation étaient associés avec un risque bas de carence en fer seulement chez les femmes ayant de faibles pertes menstruelles mais pas chez celles ayant des pertes élevées. (63) **Ainsi, la principale étiologie de la carence martiale chez les sportives serait les pertes sanguines au cours du cycle menstruel.**

- **Effets des perturbations du cycle menstruel sur la carence martiale :** (43)(42)

Cependant cela ne suffit pas à tout expliquer car chez certaines sportives de haut niveau, la pratique physique peut provoquer une **aménorrhée** qui peut durer des mois voire des années. On parle d'**oligoménorrhée**, lorsque les règles sont peu abondantes et peu fréquentes, et la durée des cycles supérieure à 35 jours. On estime que ces perturbations touchent entre 5 à 60% des athlètes selon le sport. Ceci est considérablement plus important que les 2 à 5% d'aménorrhées et les 10 à 12% d'oligoménorrhées rapportés dans la population générale.

Cette prédominance se retrouve, surtout, chez celles qui s'entraînent plusieurs heures par jour à haute intensité et lorsque la dépense énergétique n'est pas compensée par les apports alimentaires. Chez les femmes qui pratiquent régulièrement la course à pied, la fréquence des troubles du cycle divers varie entre 21 et 78% selon la quantité d'entraînement contre 9% dans la population de femmes sédentaires. Quant à l'aménorrhée, sa fréquence est plus élevée dans les sports d'endurance (30,9%), dans les sports dits « esthétiques » (patinage artistique, gymnastique) (34,5%) et dans les sports à catégories de poids (23,5%).

La fréquence de l'aménorrhée est plus faible pour les sports non portés (natation et cyclisme) : autour de 12% (fréquence de la population générale). L'aménorrhée est plus fréquente chez les sportives qui se soumettent à des régimes permettant de maintenir une masse grasse faible dans les sports pour lesquels les contraintes mécaniques imposées par le poids sont une limite à la performance. A l'inverse, dans les sports dit techniques (golf, plongeon, équitation, tir) ou les sports de balle (volley, basket), la fréquence des troubles du cycle n'est pas plus élevée chez les athlètes ayant une activité sportive intensive que chez les femmes sédentaires.

Si le bilan énergétique est équilibré, le volume d'entraînement (jusqu'à 17h par semaine) n'induit pas de troubles du cycle. On retient comme limite inférieure de masse grasse le taux de 15%, considérant que les perturbations cycliques se manifestent en dessous de cette limite.

- **Utilisation d'une contraception orale:**(64)(65)

En pratique, une contraception oestroprogestative monophasique chez la sportive ne nuit pas à la performance et n'induit pas de prise de poids. De plus elle est bénéfique sur le syndrome prémenstruel, la dysménorrhée, et elle permet une régularisation des règles, en limite l'abondance et surtout elle est une bonne prévention du risque de déminéralisation osseuse chez la sportive de haut niveau en aménorrhée.

d-2) l'enfant :(66)

L'augmentation de la masse musculaire et les changements hormonaux dus à la puberté font qu'une diminution dans les réserves de fer de l'organisme peut facilement prendre place. Une étude a ainsi comparé les paramètres hématologiques liés au fer chez de jeunes garçons (11,5 ans en moyenne) impliqués dans un programme de préparation physique intensif de natation (groupe Tr) par rapport à des sujets de même âge non entraînés (groupe contrôle C). Les apports alimentaires des athlètes étaient semblables dans les 2 groupes. La concentration moyenne de ferritine était similaire dans les groupes étudiés au début de l'étude, mais après 8 mois d'étude, les sujets entraînés avaient des concentrations significativement plus élevées de sTfR au cours de la période de compétition.

Parmi la plupart des paramètres testés, des différences significatives ont été trouvées à la fin des périodes de compétition lorsque les volumes d'entraînement sont les plus élevés.

Chez les enfants du groupe Tr, les besoins en fer sont élevés en raison de l'entraînement car celui-ci stimule la synthèse de myoglobine.

Chez 18% des nageurs vs 5% des garçons du groupe contrôle, les réserves en fer durant la période de compétition étaient faibles. Dans le groupe témoin, aucun changement dans ces paramètres n'a été trouvé durant toute la période d'étude. Des observations similaires ont été trouvées chez des adolescents garçons et filles, après plus d'1 an d'entraînement sportif de haute intensité.(67)

Les paramètres hématologiques et le statut en fer des enfants entraînés ont révélé une anémie latente (15%) ou même une anémie manifeste (9%). En conclusion, il semble qu'autant pour des raisons de santé que de performance, une surveillance hématologique du statut en fer devrait être mise en place pour les jeunes athlètes.

La figure ci-dessous montre que le groupe entraîné et le groupe contrôle ne présentent pas de différence significative pour les marqueurs du statut en fer au mois d'octobre correspondant à la reprise de l'activité. En revanche, durant le mois de compétition par rapport au départ (fig. A), la concentration d'hémoglobine est significativement diminuée chez les garçons entraînés. Les valeurs de ferritine sont équivalentes pour les 2 groupes en début de saison puis sont ensuite significativement abaissées dans le groupe entraîné (Tr) durant le reste de la saison (Décembre, Mars et Mai) (fig. B). Inversement et en accord avec un état de déficience, les récepteurs de la transferrine sont significativement augmentés dans le groupe Tr au cours des périodes d'activités (pré-compétition, compétition) et de récupération. Les valeurs sont significativement plus élevés que ceux du groupe contrôle durant la période de compétition seulement (fig. C). Le ratio des récepteurs de la transferrine et de la ferritine confirme l'impact de l'activité physique sur le statut martial entre les 2 groupes (entraîné et contrôle) ainsi qu'au sein du groupe entraîné entre la phase de préparation et les 3 autres phases de la saison (fig. D).

Enfin les réserves de fer estimées par le dosage de la ferritine sont abaissées durant la phase de compétition par rapport aux valeurs du groupe contrôle. De plus dans le groupe entraîné, les valeurs de ferritine varient de manière significative par rapport aux autres mois de la saison.

En conclusion, le groupe entraîné présente une dégradation du statut en fer visible sur tous les paramètres liés au métabolisme du fer.

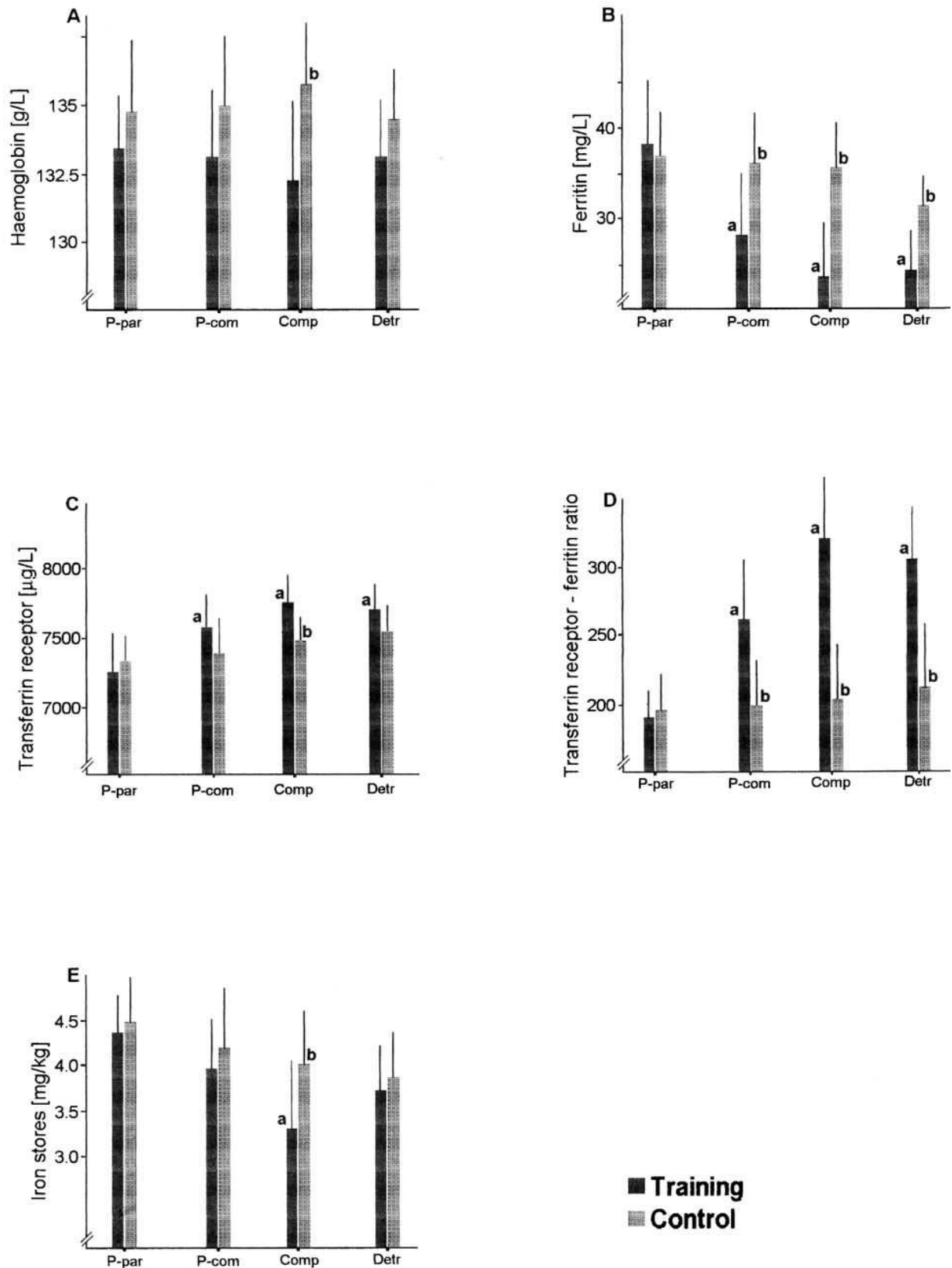


Figure 14. Hémoglobine (A), ferritine (B), récepteur de la transferrine (C), ratio récepteur de la transferrine/ferritine (D) et les réserves de fer estimées (E) chez les garçons entraînés et non entraînés. (a) Différences significatives entre la période P-par (préparation, Octobre) et les autres périodes P-com (pré-compétition, Décembre), Comp (compétition, Mars) et DETR (récupération, Mai). (b) Différences significatives entre le groupe Tr et le groupe C au cours de la même période d'investigation. (66)

Conclusion : (64)

En raison de la nature critique des effets de l'anémie et de faibles taux de ferritine sérique sur certains aspects de la performance, il est raisonnable de procéder à une numération-formule sanguine et un taux de ferritine sérique sur les athlètes masculins qui entrent dans un programme d'entraînement. D'autres tests doivent être effectués sur des bases cliniques. Chez les femmes, l'intérêt est supérieur compte tenu de leur plus grand risque de développer une carence en fer, il a été proposé que les tests biologiques soient répétés à intervalles de 6 mois. L'usage de sTfR devrait être pris en compte afin d'affirmer le caractère délétère ou non de la carence sur l'érythropoïèse.

II. 2. 3. Effet de l'activité physique sur le statut martial

a) Effets du sport sur les indicateurs du statut martial :

DiSantolo et al (59) ont montré en 2008 que des volleyeuses non professionnelles étaient deux fois plus susceptibles de montrer de faibles saturation de la transferrine (<18%) que des sujets sédentaires. Des niveaux élevés de sTfR>1,76 mg/L étaient deux fois plus fréquents chez les athlètes que chez les témoins sédentaires. La faible saturation de la transferrine apparaît être associée à l'élévation de sTfR, donc avec l'induction de l'érythropoïèse.

Ces résultats soutiennent le constat fait par d'autres auteurs que la diminution des taux de saturation de la transferrine chez les athlètes féminines ne correspond pas à une condition réelle de déficit en fer. L'hypothèse a été faite que la diminution de la saturation de la transferrine est un facteur majeur conduisant à l'activation de l'érythropoïèse et de l'absorption intestinale du fer. En fait, environ la moitié des athlètes avec des niveaux de sTfR élevé ne montrent pas de ferritine<12µg/L. Chez les athlètes, ce mécanisme serait nécessaire pour soutenir l'augmentation du renouvellement des globules rouges induit par l'exercice et la perte de globules rouges.

Les auteurs de cette étude ont constaté qu'un faible niveau d'haptoglobine, l'indicateur le plus sensible d'une hémolyse intravasculaire, était presque quatre fois plus fréquent chez les athlètes par rapport aux contrôles. L'entraînement sportif entraîne donc une hémolyse de bas grade. Cette étude a révélé une altération du statut en fer des athlètes amateurs, mais n'a pas trouvé d'effets négatifs de l'exercice sur la concentration d'Hb chez des athlètes féminines.

Auersperger et al.(2012) (68) ont étudié les effets de l'exercice d'endurance sur les concentrations d'hepcidine, les paramètres inflammatoires et le statut en fer chez des coureurs de longue distance. Ainsi 18 sportives modérément entraînées font parties soit d'un groupe d'exercice d'intervalle (quatre séances d'entraînement par semaine) soit d'un groupe d'exercice continu (trois séances d'entraînement par semaine). L'entraînement consiste en 2 périodes de 3 semaines, chacune suivie d'une semaine de récupération et conclut par une course de 10km ou 21km.

Les coureurs se soumettent à une course chronométrée de 2400 m (Cooper) sur une piste d'athlétisme de 400m avant le début de la formation, puis tous les 14 jours pendant la période d'observation. Dans les deux groupes, la période de récupération a été suivie par une course facile de 6-8 km. À la fin du programme, une amélioration significative de la performance physique a été observée dans les deux groupes. La VO₂ max a augmenté de +4,7% dans le groupe d'intervalles et de +2,21% en continu, et le temps nécessaire pour compléter le test de Cooper était plus court (intervalle : -6,1%, continu : -5,5%).

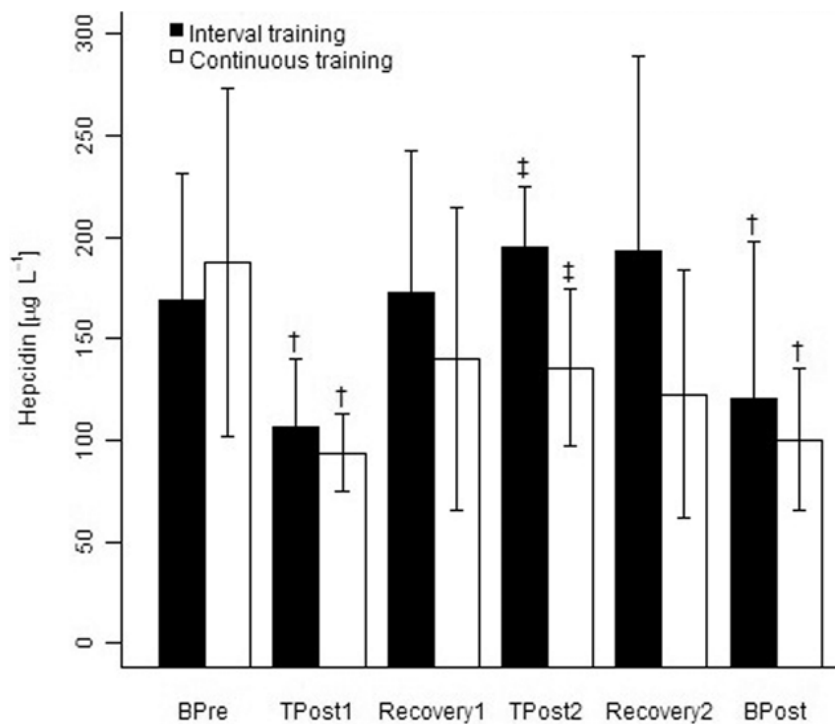


Figure 15. Les concentrations d'hepcidine à la base (BPre), durant la première et la seconde période d'entraînement (TPost1, TPost2), après les périodes de récupération (Recovery1, Recovery2) et à la fin de l'étude (BPost).(68)

La diminution de l'hepcidine lors des 3 premières semaines (TPost1) est probablement le résultat de l'exigence en fer augmentée des athlètes dans le cadre d'un processus d'adaptation induit par l'entraînement l'intense. Les principales conclusions de l'étude indiquent que l'hepcidine sérique et sTfR ont été affectées par 8 semaines de course d'endurance chez les femmes.

Dans cette étude, 33% des sujets ont des marqueurs biologiques en faveur d'une carence en fer après la fin de cette période d'entraînement prolongée. La semaine de repos d'après course fut insuffisante pour normaliser les réserves de fer.

b) Effets de l'ultra-endurance sur le statut martial

Les effets de la durée de l'exercice sur le statut martial ont été étudiés chez des coureurs de longues distances parcourant des marathons, des ultra-marathons et des distances supérieures à 1000km.

- **Effets d'un marathon: (69)**

Des coureurs aguerris âgés de 18 à 55 ans ont participé à l'analyse des paramètres du fer 2 semaines avant un marathon, et immédiatement après la course. Une hausse significative de la concentration de fer sérique a été observée chez les marathonniens après la course. L'étiologie probable est que le fer soit libéré par les cellules lorsque les tissus sont écrasés ou déchirés. En effet, à la fin du marathon, les niveaux de créatine kinase, un marqueur sanguin utilisé pour indiquer des lésions musculaires, sont multipliés par 10.

- **Effets d'un ultra-marathon:(70)**

Des échantillons de sang de 11 participants ont été obtenus avant, immédiatement après, deux jours après, et neuf jours après une course de 24h.

Le taux de ferritine, de capacité totale de fixation du fer et la saturation de la transferrine ont augmentés de façon significative immédiatement après la course et sont resté plus élevé les 9 jours suivant. La concentration de ferritine sérique a certainement augmenté après la course, en raison de la réponse de phase aiguë. La capacité totale de fixation du fer et la saturation de la transferrine augmenté en fin de course reflète la libération aiguë de fer (lyse des globules rouges). L'ultra-marathon est associé à des modifications des paramètres hématologiques liées aux dommages infligés à l'organisme.

- **Effets de longue distance quotidienne :**

7 hommes et 2 femmes participent à une épreuve de course à pied dont le but est de couvrir 1600 km dans les plus brefs délais. Les variables suivantes ont diminué lors de l'événement : l'hémoglobine, le fer sérique, la capacité totale de fixation du fer, et le pourcentage de saturation de la transferrine. Le volume plasmatique, le pourcentage et le nombre absolu de réticulocytes, la ferritine et l'haptoglobine sont augmentés.

Les concentrations d'haptoglobine et de bilirubine augmentent entre le début de l'épreuve et J4, se stabilise jusqu'à J11 puis reviennent à leurs niveaux de base à la fin de l'épreuve.

La diminution de la concentration de fer sérique est compatible avec une réponse de phase aiguë, et cette réponse a été démontrée après 160 km d'ultramarathons et 24h de course. Le mécanisme de la chute du fer sérique est controversée, mais une augmentation de la synthèse de ferritine dans les cellules réticulo-endothéliales et le détournement de fer de ses réserves s'accompagne d'une inhibition de la libération du fer, semblable à celle qui se produit dans l'anémie associée aux maladies chroniques, est une explication probable.

Concernant la ferritine, les résultats montrent une augmentation au cours des trois premiers jours, suivie d'une légère baisse, sans atteindre les valeurs initiales au cours d'une course de 1000 km. Cette augmentation est compatible avec une réponse de phase aiguë. (71)

c) Effet du type de sports sur le statut martial :(72)

Le but de certaines études épidémiologiques a été d'étudier les caractéristiques du métabolisme du fer chez les athlètes de disciplines sportives différentes compte tenu de la voie métabolique principalement sollicitée lors de la pratique d'exercice (endurance, force, et mixte).

En 2011, Milic et al (73) ont examiné les divers paramètres hématologiques liés au fer chez des athlètes masculins et féminins, en rapport à leurs différentes disciplines sportives.

Chaque groupe d'athlètes avait été subdivisé en trois catégories: aérobies, anaérobies et mixtes. Ces trois groupes d'athlètes, hommes et femmes ont été divisés en fonction de la valeur de ferritine. Les résultats obtenus suggèrent que dans la population d'athlètes masculins avec des valeurs de ferritine inférieur à 35 µg/L, sTfR et les concentrations tissulaires en fer décrivent de manière adéquate un risque élevé de carence en fer. Un faible pourcentage des athlètes masculins présente des valeurs de ferritine en dessous de 22µg/L (1%) et entre 22 et 35µg/L (5%).

En revanche, dans la population des 359 athlètes féminines, 47,4% avaient des valeurs de ferritine inférieures à 35 µg/L. Chez celles pratiquant des sports collectifs, 55,1% avaient un taux de ferritine en dessous de 35 µg/L et 18% avaient des valeurs de ferritine inférieures à 22 µg/L. Une inspection minutieuse a révélé que 23,08% des athlètes féminines qui ont participé à des sports d'équipe étaient carencés en fer, ce qui indique que des tests fréquents et de diagnostic rapide sont essentiels.

Par conséquent, il est suggéré qu'une concentration de ferritine < 35 µg/L devrait être interprétée comme un avertissement pour que ces athlètes soient plus étroitement surveillés. Les athlètes féminines nécessitant des sources mixtes d'approvisionnement en énergie sont les plus exposées à la carence en fer. Celles qui affichent une ferritine inférieure à 22 µg/L nécessitent une supplémentation.

Les paramètres hématologiques et du métabolisme du fer d'athlètes pratiquant des sports soit d'endurance, soit de force, soit mixte sont présentés dans le graphe 14. Les valeurs sont confrontées selon que le taux de ferritine des athlètes est inférieur ou supérieur à une valeur seuil :

En utilisant une valeur seuil de ferritine de 35 µg/L (**figure 16-1**) pour définir une déplétion en fer, sTfR et les réserves en fer de l'organisme diffèrent significativement pour les 3 groupes de femmes quelque soit la filière énergétique majoritairement sollicitée par leur sport. En revanche, le pourcentage d'érythrocytes hypochromes et le taux d'hémoglobine était significativement différents seulement chez les athlètes dépendant des sports mixtes et anaérobies.

Lorsque l'on applique une valeur seuil de ferritine à 22 µg/L (**figure 16-2**), on observe que les femmes présentant une ferritine < 22 µg/L ont des réserves totales en fer significativement plus basses et des taux de sTfR et d'érythrocytes hypochromes significativement plus hauts pour les 3 groupes d'athlètes.

On en conclut qu'une valeur de ferritine de 22 µg/L décrit de manière plus appropriée une déficience en fer. Cette déficience est visible objectivement par la répercussion qu'elle a sur les autres paramètres hématologiques.

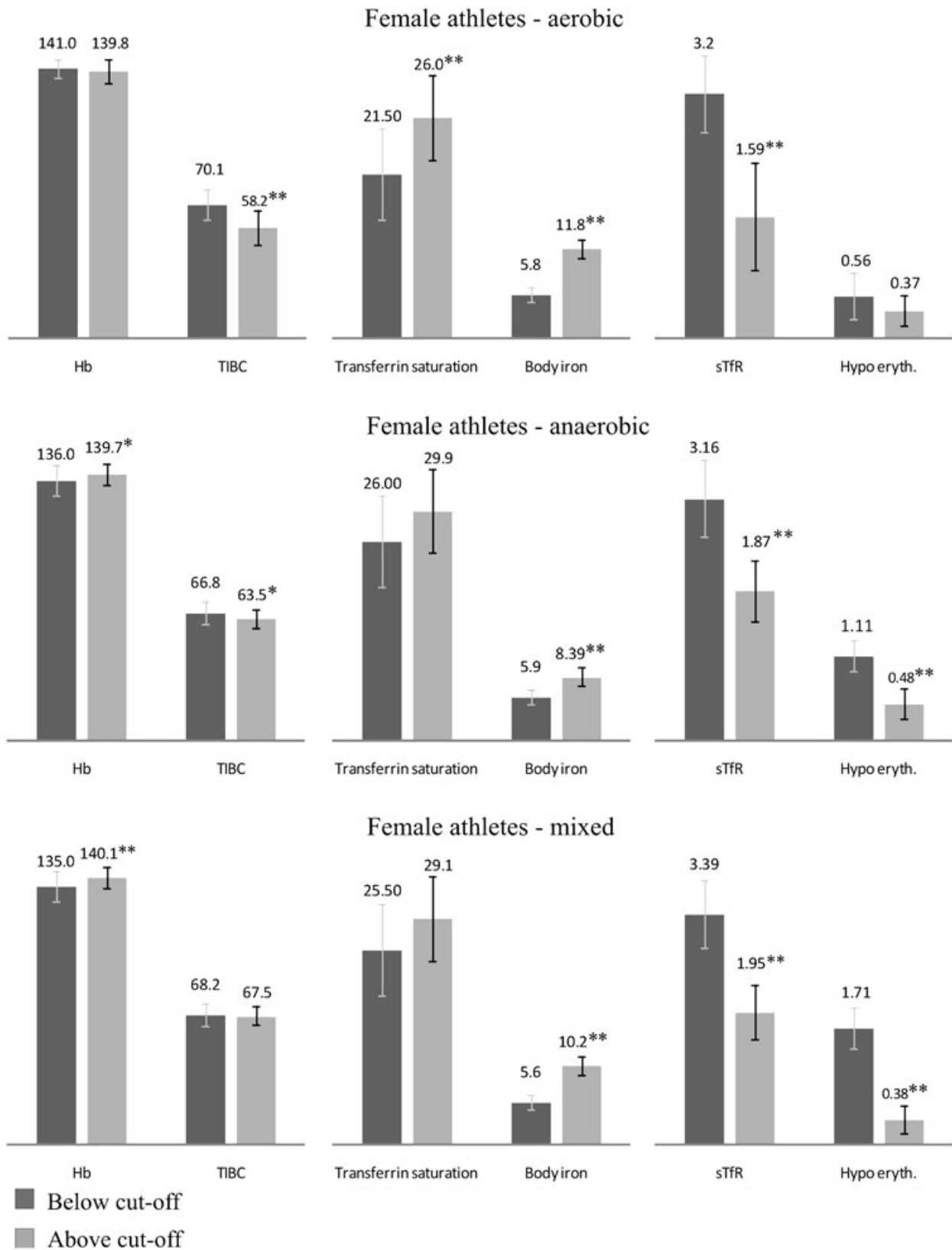


Figure 16-1. Les différences des paramètres hématologiques des athlètes femmes selon que leurs valeurs de ferritine sont inférieures ou supérieures à une limite de 35µg/L.

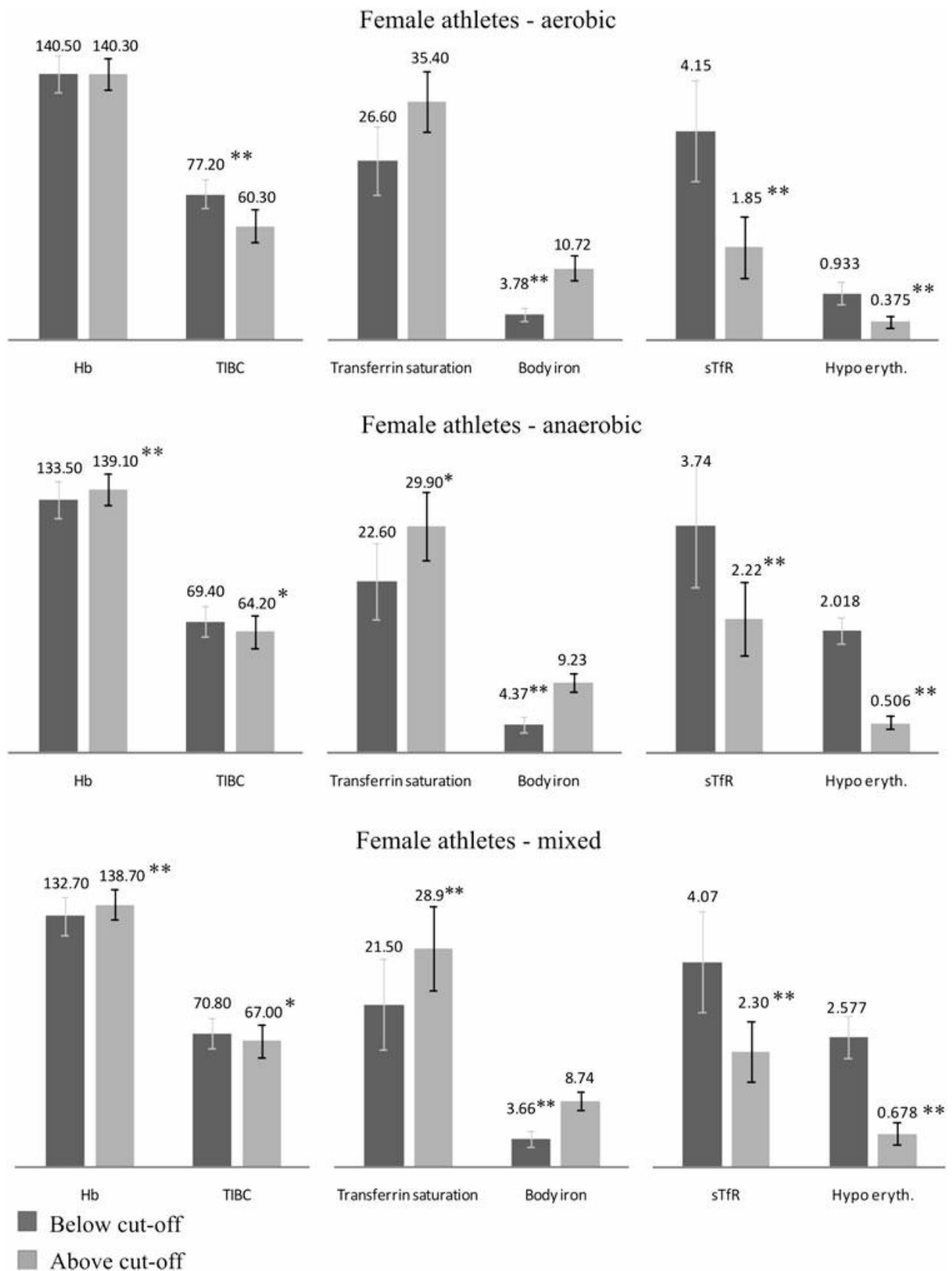


Figure 16-2. Les différences des paramètres hématologiques des athlètes femmes selon que leurs valeurs de ferritine sont inférieures ou supérieures à une limite de 22µg/L.

d) Effet de l'intensité de l'exercice sur le statut en fer :

Une étude récente parue en 2012 (74) a étudié l'impact de l'exercice aigu sur les niveaux d'hepcidine sérique et le statut en fer de 12 sportives âgées de 19 à 32 ans. Les effets d'un exercice de course à 65% VO₂max pour des durées de 60 ou 120 minutes ont été comparés.

L'hepcidine augmente significativement 3h après l'exercice lors des 2 tests (60 min: 1.99 ± 2.00 nmol/L; 120 min: 4.60 ± 4.61 nmol/L).

Les pics d'hepcidine sont précédés par des pics d'augmentation de l'IL-6 (immédiatement après), qui reflète la réponse de phase aiguë provoquée par la course et sont suivis par des diminutions des taux sériques de fer 9h après l'exercice.

Une diminution de 10,1% en fer sérique après la course de 60 min et une diminution de 26,7% en fer après la course de 120 min. Le fer sérique est retourné à la normale après 24 heures dans les deux essais. Les épreuves de courses à pied augmentent donc la libération de l'hepcidine dès 60 min d'effort. Des périodes d'effort plus longues se traduisent par de plus fortes augmentations de l'hepcidine.

Cet effet de l'exercice sur le fer sérique pourrait avoir des implications pratiques pour les athlètes féminines qui participent à des programmes d'entraînements intensifs, en particulier ceux qui comprennent de multiples séances d'exercices le même jour. L'augmentation répétée de l'hepcidine peut contribuer à un état de carence en fer.

e) Effet du volume d'entraînement

Le but de ces recherches est d'affirmer les effets additifs de 2 séances d'entraînement en 12h sur l'hémolyse, l'inflammation et la production d'hepcidine chez des athlètes.

e-1) sur l'inflammation

De précédentes enquêtes ont montré que les augmentations d'IL-6 plasmatiques commencent à se produire après 30min d'exercice, avec un pic à 1h30 post-exercice. Par la suite, ces niveaux élevés d'IL-6 sont suivis par un déclin rapide.

Ronsen et al. (2002) (75) montre qu'un second exercice de haute intensité dans la même journée est associé avec une augmentation plus importante des taux d'IL-6. Pourtant, ils montrent également que si la période de récupération entre les 2 séances est suffisante, cet effet cumulatif est amoindri. Les auteurs comparent une journée d'exercice comprenant deux séances de cyclisme séparées de 3h, à une journée ne comportant qu'une séance. L'exercice était le même et comprenait 65 min de travail à 70% de VO₂ max. Les résultats ont montré que l'IL-6 était significativement (69%) plus prononcée après le deuxième entraînement de la journée qu'après la séance d'exercice unique. Il a été suggéré que les niveaux de cytokines accrus étaient probablement dus à la quantité limitée de temps (3h) pour la resynthèse du glycogène musculaire entre les deux sessions, car il a été établi que la production d'IL-6 dans le muscle en contraction augmente lors d'un état d'insuffisance en glycogène.

Dans une autre partie de cette enquête, Ronsen et al ont également examiné l'effet de deux sessions d'entraînement dans la même journée, séparées par 6h de récupération : les niveaux d'IL-6 ne sont pas significativement plus élevés que ce qu'ils étaient au départ après 6h de récupération et d'autre part les niveaux élevés de l'IL-6 post-exercice était revenue aux niveaux de base après 4 h de récupération.

Les résultats de cette enquête sont directement applicables aux athlètes de haut niveau, pour lesquels la présence de plusieurs plages d'entraînement dans la même journée est une pratique courante. Cependant, il est rare que l'intensité de l'exercice et les modalités soient les mêmes pour les deux sessions.

Par conséquent, il est possible que l'inflammation induite par l'exercice sur l'activité de l'hépcidine puisse être un mécanisme majeur de la carence en fer chez les athlètes très entraînés.(76)

e-2) sur l'hépcidine

Une augmentation significative des niveaux d'hépcidine 3h après l'achèvement de 10 x 1 km de course d'intervalle à 90-95% de VO₂max a été rapportée par **Peeling et al.** en 2008(77). Cette enquête met en place une période de récupération de 12h entre les séances d'exercices. Il semblerait que 12h de récupération fournit une quantité suffisante de temps pour un athlète à restaurer l'activité de l'hépcidine à des niveaux similaires au repos lors de course d'entraînement décrit ici.

Ces résultats s'opposent à ceux obtenus en 2005 par **Roecker et al** (78), qui ont trouvé des niveaux significativement élevés d'hépcidine 24h après l'achèvement de l'exercice. Cette différence peut s'expliquer par la durée et l'intensité de l'exercice effectué, puisque les participants ont couru quatre fois la distance parcourue pendant la course de Peeling, à une vitesse moyenne qui était de 26% plus lent, et pour une durée moyenne de 3h44 minutes de plus. Par conséquent, une relation pourrait exister entre la durée et l'intensité de l'exercice, et la demi-vie de l'activité d'hépcidine après l'exercice.

Dans une étude chez des hommes bien entraînés (n=10), triathlètes ou coureurs d'endurance possédant un statut en fer équilibré, le taux d'hépcidine était également significativement augmenté après une course de 10km à 70% de VO₂max ou 10x1km à 90% de VO₂max. Toutefois, après 12h de récupération, le taux d'hépcidine retournait à la normale.

e-3) sur l'hémolyse :

Il n'y a pas de différence du taux de fer sérique avant et après un (10km à 70% de VO₂max) alors que suite à un (10x1km à 90% VO₂max) le taux de fer sérique est augmenté et reste haut 24h après. La ferritine sérique est significativement augmenté après un (10x1km à 90% VO₂max) mais retourne aux normales 24h après. La ferritine sérique est inchangé après un (10km à 70% VO₂max).

Le bilan de ces investigations montre que l'inflammation, l'hémolyse, le fer, la ferritine et l'hépcidine urinaire sont élevés par un test de course intermittent à haute intensité. De plus un effet cumulatif de 2 séances séparés de 12h sur l'hémolyse est évident, prouvé par la baisse importante de l'haptoglobine lors du second test. Selon **Telford et al.** (2003) (79), deux épisodes hémolytiques par jour pourraient avoir un effet cumulatif chez les athlètes qui pourraient éventuellement influencer sur les réserves en fer.(76)

Quinze cyclistes confirmés suivaient un cycle de 6 semaines de préparation comportant 4 séances hebdomadaires d'1h d'entraînement intermittent accompli au niveau du seuil. Ces séances consistaient en 6 séries de 5 minutes la première semaine, huit fois 4 minutes la deuxième semaine, dix fois 3 minutes la troisième semaine, et la suivante, quinze fois 2 minutes la 5^{ème} semaine, et trente fois une minute l'ultime semaine de l'expérience.

Ces 6 semaines ont suffi à abaisser significativement les réserves en fer de l'ensemble des membres de ce groupe. Wilkinson et al incriminent essentiellement l'hémolyse survenue dans ce contexte.(80) Toute entreprise régulière d'une activité physique occasionnant une augmentation significative du débit cardiaque, plusieurs heures par semaine, provoque une destruction des globules rouges. Il doit en résulter un phénomène de renouvellement, pour lequel sera nécessaire la mise à disposition de fer en quantité suffisante, faute de quoi celui-ci sera puisé sur les réserves de l'organisme, au risque de favoriser un déficit.

En conclusion, le volume d'entraînement, en soi, quelle que soit la discipline pratiquée, est un facteur accentuant le risque de déficit martial. Le risque de déficit en fer existe, à un degré variable, dans l'ensemble des disciplines sportives, a fortiori quand les charges de travail sont importantes.

f) Effets d'une saison sportive sur le statut martial:

L'objectif principal de cette étude était d'étudier les changements des paramètres hématologiques au cours d'une saison sportive. L'étude a été menée sur 35 joueurs professionnels de football et les mesures ont été recueillies en 4 points clefs de la saison. Dans cette étude, il n'y avait pas de différences dans les taux de ferritine sérique au regard des différentes phases d'entraînement.

En conclusion, cette étude a montré une prévalence relativement élevée de déplétion en fer et d'anémie chez les joueurs de football professionnels. Par ailleurs, la plupart des indicateurs du statut en fer sont restés inchangés au cours de la saison sportive.(81)

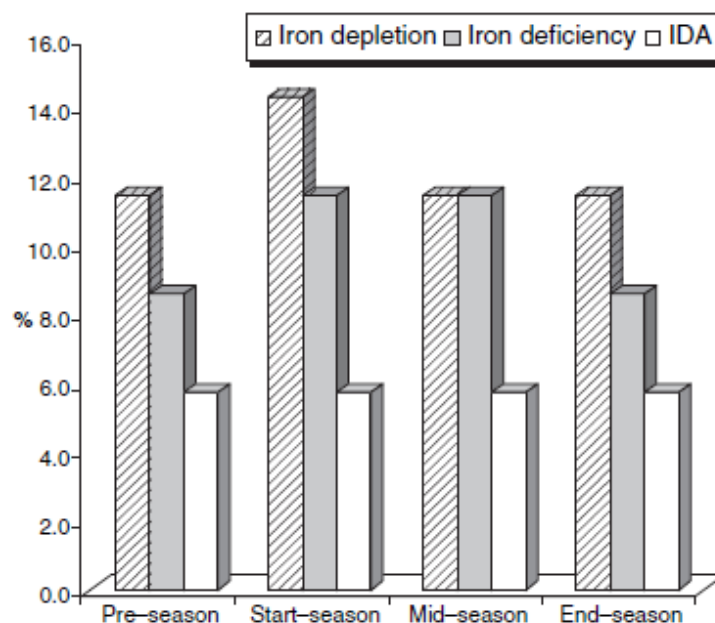


Figure 17. Pourcentage de footballeurs avec déplétion en fer, carence en fer et anémie ferriprive durant l'étude.(81)

- **Le service militaire ou l'entraînement de base au combat :**

La Base Combat Training consiste en un service militaire de 9 semaines, incluant autant d'entraînement aérobique que de force musculaire. Des entraînements quotidiens ont lieu 4 à 6 jours/semaine, pour 80 recrues femmes. Les premières études transversales ont montré que la prévalence de l'anémie était augmentée à la suite de ce type de formation militaire.(82)

Par rapport aux valeurs initiales, les valeurs moyennes de transferrine et de ferritine étaient respectivement de 42,7% et 20,1% inférieure à la fin de la BCT. L'indice de distribution des globules rouges médian Post-BCT était 107,1% supérieur aux niveaux pré-BCT (anisocytose) et les moyennes de sTfR étaient augmentées de 131,3%. Ces valeurs indiquent une altération du statut martial. Sept participantes étaient considérées comme déficientes en fer au début de la BCT sur la base des valeurs de sTfR, contre dix-sept en post-BCT.

Tous les marqueurs du statut en Fer, à l'exception de l'hémoglobine qui affiche une légère hausse, indiquent une atteinte du statut martial. Cela peut avoir des conséquences négatives sur les soldats confrontés à des activités qui nécessitent des capacités physiques et cognitives optimales. L'augmentation des niveaux d'hémoglobine couplée avec des niveaux bas de ferritine pourrait indiquer une modification du métabolisme du fer au dépend des protéines de stockage. Des niveaux élevés d'hémoglobine chez des femmes suite à la participation à 6 semaines d'un programme d'exercice anaérobique a déjà été décrit par le passé. Cette augmentation du taux d'hémoglobine a été couplée avec une ferritine sérique réduite.

Les auteurs ont conclu que l'exercice peut avoir stimulé une augmentation de la production des érythrocytes, résultant en une Hb augmenté, qui a provoqué une mobilisation accrue de fer issue de la ferritine.

Conclusion de l'effet de l'exercice sur le statut martial (83)(84)

La pratique sportive régulière constitue une situation exposant à un risque plus élevé de déficit en fer. Le principal groupe cible inclut les femmes en période d'activité génitale, les sportifs de haut niveau, les compétiteurs amateurs et les adolescents. De nombreux auteurs considèrent que le sport favorise une augmentation des pertes martiales. L'anémie n'est que le stade ultime de la carence, celui au cours duquel l'activité hématopoïétique, préservée jusqu'alors, commence à son tour à décliner. Le déficit martial peut exister sans que le nombre de globules rouges diminue.

La hausse du volume d'entraînement peut conduire à une diminution des réserves en fer par accroissement des besoins. Un volume d'entraînement trop élevé peut également aboutir au phénomène de surentraînement, s'exprimant par une diminution persistante des performances. Par contre, dans le surentraînement il n'existe pas de parallélisme systématique entre des réserves en fer basse et la fatigue.

L'influence de l'hémolyse et de l'inflammation consécutive à l'effort serait un mécanisme clé pour expliquer la carence en fer induite par l'exercice chez les athlètes. En effet, dans ce contexte, le renouvellement des globules rouges détruits mobilise de manière anormalement importante le fer disponible de l'organisme.

L'entraînement par un sport ou l'on ne supporte pas le poids du corps pourrait réduire les effets combinés de l'hémolyse/hepcidine, car il a été montré précédemment que l'impact du talon associés à la course est un phénomène traumatisant. Les préparateurs physiques devraient intégrer à leur programme d'entraînement de telles séances (natation, cyclisme) comme une solution alternative à la course à pied ou aux exercices physiques nécessitant la course. La pratique d'un sport porté, en alternative à la course, doit notamment être mise en œuvre à la place d'une seconde séance quotidienne pour des athlètes ayant un équilibre martial précaire. La surveillance des paramètres du fer devrait être plus régulière au cours de la saison sportive, afin d'identifier les réponses individuelles en fonction de l'évolution du volume et de la fréquence d'entraînement. Il se peut que la programmation de plusieurs séances d'entraînement de haute intensité dans la même journée soit à éviter. De même une attention particulière sera portée sur la programmation de plages de récupération pour les athlètes ; quelques heures de repos supplémentaire après un entraînement peuvent suffire à respecter un métabolisme normal au sein de l'organisme.

II. 3. La carence martiale chez le sportif, causes et conséquences :

II. 3. 1. L'augmentation des pertes en fer :

Les pertes quotidiennes en fer des athlètes d'élite sont souvent augmentées. En dehors des pertes physiologiques obligatoires, les causes de la carence en fer comprennent une altération de l'absorption, et l'augmentation des pertes sanguines. Toutes les causes de saignement minimes et répétés contribuent à augmenter les besoins en fer.

a) Hémorragies digestives ou gastro-intestinales : (85)

Au cours de l'exercice, le flux sanguin gastro-intestinal est sacrifié au profit des flux sanguins musculaires et cutanés afin de favoriser la thermorégulation. Le flux sanguin viscéral peut être réduit de plus de 56% durant l'exercice, résultant d'une activité plus importante du Système Nerveux Sympathique. Ce phénomène est à l'origine d'une ischémie. Par conséquent, les cellules épithéliales du tractus gastro-intestinal peuvent être privées d'oxygène et de substrats métaboliques menant à la nécrose.

Les **troubles gastro-intestinaux** secondaires au mécanisme d'**ischémie-reperfusion** sont présents chez plus de 30 % des marathoniens. Les examens endoscopiques avant et après effort chez ces coureurs effectuant des distances de 18 à 50km, montrent des lésions histologiques au niveau de l'antre gastrique résultant d'une baisse des sécrétions de la muqueuse. Plusieurs heures après l'effort, lors du rétablissement des masses sanguines, ces mini-lésions saignent et provoquent des pertes de fer.

Les saignements gastro-intestinaux surviennent surtout chez les coureurs de longues distances et se manifestent par méléna ou hématurie. Certaines zones des intestins peuvent être lésées par les vibrations prolongées chez le coureur. Les études menées chez des coureurs cliniquement asymptomatiques ont montré qu'un saignement occulte dans les selles est survenu dans 83% des cas après une compétition. La quantification des pertes intestinales de fer en utilisant les globules rouges radiomarqués a montré que la perte de sang est passée d'une normale de moins de 1,5 ml/j à 4.9 à 6.6 mL/j au cours de période intensive d'entraînement(86). Les saignements gastro-intestinaux sont aggravés chez les coureurs qui ont pris des anti-inflammatoire non-stéroïdiens(87).

b) Le claping/hématuries :

Une hématurie et une hémoglobinurie ont non seulement été observées chez des coureurs de longue distance, mais aussi chez des triathlètes, des nageurs, et après des programmes d'entraînement de sport de force. (71)

L'hématurie est la présence de sang dans les urines, et arrive en résultat d'une activité physique. D'abord attribuées aux traumatismes mécaniques rénaux rencontrés surtout dans les sports de contact, ces hématuries ont été observées après des courses prolongées. Il est suggéré que l'hémolyse et les traumatismes mécaniques provoquent un excès d'hémoglobine dans le glomérule qui sera perdu dans les urines. Il semble que l'intensité de l'exercice soit la cause

mécanique de l'hématurie.(88)

Après un marathon, leur fréquence peut atteindre 17 à 90% selon les études. (89)

Les cas d'hémoglobinuries sont particulièrement fréquents dans certaines activités où les microtraumatismes sont répétés des milliers de fois : écrasement des érythrocytes au niveau de la voûte plantaire dans la course à pied, au niveau des paumes de mains chez les joueurs de pelote basque, les karatékas et les musiciens de percussions à mains nues.

Le **claping** concerne essentiellement le caecum (mal stabilisé dans la cavité abdominale) et la vessie (surtout si l'exercice est pratiqué avec une vessie non totalement vidée). Les mouvements répétés de ces deux organes, mal arrimés contre la paroi abdominale, provoquent des saignements (intestinaux, hématurie). Les mouvements de la vessie pendant les activités de course à pied peuvent causer des saignements dus à des lésions microscopiques de la paroi.

c) Sudation(90)

La sudation lors d'exercice physique participe à la thermorégulation. La concentration moyenne en fer de la sueur d'une population d'homme et femme pendant un exercice de cyclisme de 60 min à 50% de VO₂max dans un environnement à température contrôlé était de 0,22mg/L.

Les pertes de fer par la peau proviennent de la sueur et de la desquamation des cellules épithéliales. Ce chiffre n'est pas suffisamment élevé pour expliquer un déficit en fer. Les études dans lesquelles la contamination de la sueur par exfoliation de l'épithélium a été réduite au minimum ont montré que les pertes de fer dans la sueur sont très faibles, même dans des environnements chauds (0,08 mg.m².h⁻¹).

Cependant, tout phénomène tendant à augmenter le débit sudoral peut favoriser une perte martiale. Les athlètes qui s'entraînent sur des périodes prolongées, avec de multiples sessions dans la chaleur peuvent subir un effet cumulatif des pertes, qui pourrait finalement avoir un impact sur le statut en fer de l'organisme.

d) la rhabdomyolyse tend également, par libération vasculaire, puis urinaire, de myoglobine, à déstabiliser les réserves en fer. Les pertes rénales après l'exercice sont rares, plus fréquente en sport de contact. (91)

e) les menstruations des athlètes doublent pratiquement les pertes de fer mensuelles. On peut considérer que la sportive est systématiquement en carence martiale. Seules les athlètes féminines surentraînées, et donc en aménorrhée secondaire, bénéficient d'un statut martial plus favorable.

II. 3. 2. L'hémolyse

L'hémolyse intravasculaire, présente lors de toute activité intense, peut avoir pour origine une cause chimique (acidose induite par l'exercice, hyperoxydation des membranes érythrocytaires, l'élévation de la température corporelle) ou mécanique (par écrasement des érythrocytes entre le talon et le sol).

Un épisode hémolytique est mis en évidence dans le plasma par une concentration d'hémoglobine libre augmentée en association avec une baisse du niveau d'haptoglobine sérique et une augmentation de lactate déshydrogénase. L'haptoglobine sérique forme un complexe avec l'hémoglobine libre dans une tentative visant à restreindre la montée du stress oxydatif. L'haptoglobine est cependant une protéine de phase aiguë, son taux est donc susceptible d'être augmenté suite à un exercice physique intense.

a) Hémolyse par écrasement ou « footstrike » :

L'hémolyse semble maximale au stade précoce de l'événement. Ceci est cohérent avec l'hypothèse selon laquelle le « choc du pied » est le facteur causal de l'hémolyse des coureurs en ultramarathons qui adoptent généralement une démarche traînante au cours de l'événement, susceptible de diminuer l'impact du pied sur le sol et, par conséquent, endommagement potentiellement moins de globules rouges. Une autre explication possible est qu'au départ, il y a plus de globules rouges sénescents fragiles et une fois ceux-ci retirés de la circulation, un état d'équilibre est atteint. (71)

L'haptoglobine a tendance à être diminuée chez les coureurs d'endurance ce qui indique une hémolyse plus marquée chez ces athlètes. En effet, la course à pied contribue largement à la destruction des érythrocytes, due à une relation force-dépendante entre la frappe du talon et le degré d'hémolyse observé. L'utilisation de semelles épaisses amortissant les chocs aurait permis dans certains cas de faire disparaître l'hémoglobinurie provoquée spécifiquement par la course à pied. Les niveaux de réticulocytes étaient 29% plus élevés chez les coureurs entraînés avec des chaussures à semelles dur après 429 km parcouru sur 18 jours de course, comparativement à un groupe témoin qui s'entraînait avec des chaussures à semelle souple. (72)

L'effet de l'impact du talon comme principale cause de l'hémolyse lors de la course a été démontré à partir de plusieurs études apportant une preuve solide que le traumatisme mécanique fait aux globules rouges est responsable de l'hémolyse.

Ainsi dans l'étude de Telford et al (79), les sujets étaient soumis à deux séances d'exercices d'1h (course et vélo) à 75% de VO₂max. La consommation d'oxygène était contrôlée sur la période d'1h pour chaque mode d'exercice afin d'approcher précisément le potentiel oxydatif et le stress circulatoire infligé aux globules rouges.

Les réponses hémolytiques d'athlètes ont ainsi été comparées selon que les athlètes couraient ou pédalaient à des charges métaboliques équivalentes. La concentration plasmatique moyenne d'hémoglobine libre était 4 fois plus élevée après la course à pied qu'après le cyclisme (**Fig. 18-1**). La hausse de la concentration plasmatique d'hémoglobine libre après la course s'est accompagnée d'une grande diminution de la concentration d'haptoglobine, celle-ci atteint son point le plus bas 1h après la course à pied (**Fig. 18-2**). L'analyse des profils a indiqué une différence significative entre course et vélo.

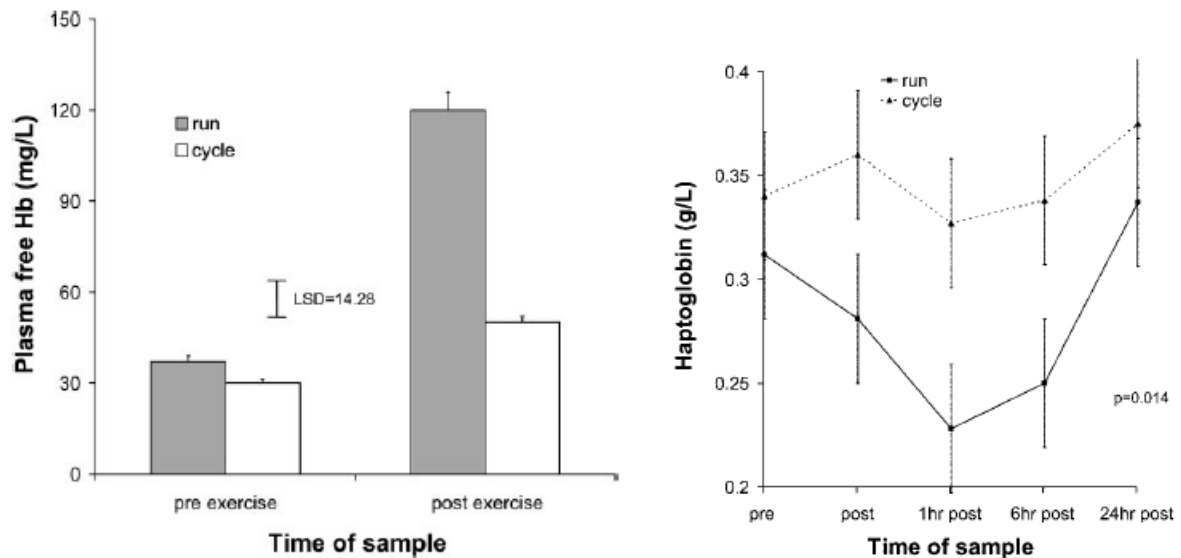


Figure 18-1. Comparaison de l'hémoglobine libre dans le plasma (en mg/l) de 10 sujets avant et après soit 1h de course à pied soit 1h de cyclisme à 75% VO₂max. (79)

Figure 18-2. Comparaison des concentrations plasmatiques d'haptoglobine (en g/l) chez 10 sujets avant et après soit 1h de course à pied soit 1h de cyclisme à 75% VO₂max. (79)

Il n'y avait pas de différences significatives entre la course et le vélo dans les mesures moyennes de VO₂, de fréquence cardiaque, et dans l'accumulation de lactate, il est donc hautement improbable que ces variables puissent expliquer la différence observée. De fait la différence la plus pertinente entre la course et le vélo est l'impact du pied.

D'autres résultats montrent que les athlètes qui participent à d'autres sports à impact de pied comme le basket et le tennis ont des réserves en fer plus faibles que les cyclistes et les rameurs. **Ces données appuient l'argument que c'est surtout la composante mécanique et traumatique au cours de l'exercice de course qui déclenche l'hémolyse.**

Pour limiter l'ampleur de cette hémolyse, on conseille aux adeptes de la course à pied de varier les activités et de diminuer le kilométrage effectué en courant.

b) Hémolyse sans impact (92)

Les mécanismes responsables de l'hémolyse chez les athlètes sont variés. L'hypo-haptoglobulinémie induite par l'exercice observé chez les nageurs, rameurs, et haltérophiles ne peut pas être expliquée par "l'hémolyse par impact du pied" comme chez les coureurs.

L'hémolyse dans un sport dénué d'onde de choc montre que celle-ci n'explique pas tout. Le phénomène tient en partie de l'agression radicalaire s'exerçant à l'encontre des membranes des globules rouges. Celles-ci, déstructurées, finissent par se disloquer, ce qui contribue à l'hémolyse. Ce phénomène conduit à un turn-over accéléré des globules rouges associé, apparemment, à un recyclage imparfait du fer ainsi libéré. (93)

Les sports tels que la natation, le cyclisme et l'aviron induisent une hémolyse mais cette destruction accrue de globules rouges sous l'effet de l'exercice se rencontre également chez des adeptes des sports de force. Cela s'explique par l'accélération du débit sanguin. Chaque fois qu'une activité est suffisamment soutenue, il se produit une propulsion plus forte des globules rouges dans les artères et les capillaires, dont le diamètre peut être inférieur à celui des hématies. Les cellules sanguines subissent ainsi un stress mécanique qui conduit à la destruction des plus anciennes.

Les turbulences qui se manifestent au niveau des valvules cardiaques et des embranchements des gros troncs artériels lorsque le débit cardiaque augmente, associée à une augmentation de la pression artérielle, interviennent comme facteur de destruction des hématies.

Conclusion sur l'hémolyse :

Bien que la majorité du fer soit récupérée à partir des globules rouges sénescents et réutilisée dans des conditions normales, ces mécanismes de conservation peuvent échouer quand ils sont soumis au stress d'un entraînement intensif. Ainsi si les réserves d'haptoglobine sanguine sont dépassées ou incomplètement reconstituées durant la période de récupération, de l'hémoglobine en excès sera éliminée. Bien qu'un seul épisode hémolytique soit peu susceptible de causer une perte de fer d'importance clinique, des épisodes hémolytiques quotidien ou bi-quotidien lors d'entraînements durs peut avoir un effet cumulatif qui pourrait être important; des athlètes avec des volumes élevés d'entraînement seraient particulièrement à risque.

II. 3. 3. Conséquences cliniques de la carence en fer chez le sportif :

a) Risques de fracture osseuse : (94)

Une étude chez des recrues militaires a mis en évidence 14 cas de fractures parmi 48 femmes. Au commencement, le groupe fracture avait une plus haute prévalence d'anémie (28,6% vs 17,1% pour le groupe sans fracture) et un taux de carence en fer plus élevé (23,6% vs 15%). Aucune fracture n'a été déplorée dans le groupe des soldats hommes.

Des études animales ont montré qu'un déficit sévère en fer affecte le processus de formation osseuse résultant en une faible densité minérale osseuse.

Cette explication est cohérente avec les résultats d'une autre étude où des athlètes femmes présentant des fractures avaient en moyenne une densité osseuse plus basse, des irrégularités menstruelles et un usage plus rare de contraceptifs oraux.

Un autre lien possible entre la carence en fer et la fracture serait la hausse de cytokines pro-inflammatoires comme l'Interleukine-6 (IL-6) lors d'activité physique éprouvante. L'IL-6 induit une ostéoclastogénèse qui influence la résorption osseuse. Ceci peut accroître la perte osseuse et aboutir à la fracture.

b) Risques oxydatif et athérogène selon la profondeur du déficit :

- **Déplétion en fer : (95)**

L'exercice conduit à une consommation accrue d'oxygène mitochondriale dans les tissus, la génération de radicaux libres, l'oxydation des métabolites et l'épuisement des antioxydants.

L'association de la déplétion en fer au stress oxydatif est examinée chez des athlètes féminines. Basé sur une valeur seuil de ferritine sérique < 22 µg/L, 54 volleyeuses d'élite ont été divisées en deux groupes: déplétion en fer ou réserves de fer normales. Les paramètres du stress oxydatif (métabolites réactifs de l'oxygène et hydroperoxydes lipidiques) et de la défense antioxydante (potentiel antioxydant biologique : BAP et superoxyde dismutase : SOD) ont été mesurés. Les résultats montrent des différences significatives entre les deux groupes : les métabolites réactifs de l'oxygène étaient significativement plus élevés chez les athlètes avec déplétion en fer contrairement au BAP qui était significativement plus faible dans ce groupe. La déplétion en fer joue donc un rôle important dans les processus qui conduisent à la génération de radicaux libres chez les athlètes professionnels. Les athlètes présentant des valeurs de ferritine en-dessous de 22µg/L avaient une défense anti-oxydante diminuée et étaient plus sensibles au stress oxydatif comparativement à ceux présentant un statut en fer adéquat.

- **Erythropoïèse déficiente en fer : (96)**

La Paraoxonase-1 joue un rôle important dans la protection contre l'athérosclérose en empêchant l'oxydation des lipoprotéines du sérum. PON1, composant de lipoprotéine de haute densité (HDL), supprime les hydroperoxydes lipidiques (LOOH) et empêche leur accumulation dans les lipoprotéines de basse densité (LDL). Le but de cette étude était d'évaluer comment les conditions qui précèdent l'anémie affectent l'activité de la paraoxonase sérique humaine PON1. Cent dix-neuf athlètes de haut niveau ont été divisés en trois groupes: déplétion en fer (hommes, ferritine < 35µg/L ; femmes, ferritine < 22µg/L ; saturation de la transferrine > 16%), érythropoïèse déficiente en fer (ferritine sérique entre 12 et 22 µg/L, et saturation de la transferrine < 16%) et groupe contrôle.

L'activité POase était significativement plus faible et LOOH étaient significativement plus élevés chez les athlètes avec l'érythropoïèse déficiente par rapport aux témoins. Ceci suggère une augmentation du niveau de stress oxydatif dans ce groupe. Ce même groupe a également eu la plus forte valeur de la balance pro-oxydant/anti-oxydant (PAB) indiquant que la protection anti-oxydante est insuffisante pour compenser la génération de radicaux libres et l'augmentation du stress oxydatif.

En conclusion, une érythropoïèse déficiente chez l'athlète contribue à diminuer l'activité de PON1. Nous ne sommes pas actuellement capables d'en prédire les effets à long terme.

II. 4. Changements adaptatifs du métabolisme du fer durant l'exercice :

II. 4. 1. Rôle du NO sur le métabolisme du fer au cours de l'exercice :(97)

a) Effets de l'exercice sur la production d'oxyde nitrique (NO) :

De nombreuses études ont démontré que l'exercice, aigu ou chronique, peut conduire à une augmentation significative de la production de NO. L'exercice peut stimuler l'expression et l'activité de la NO Synthase (NOS).

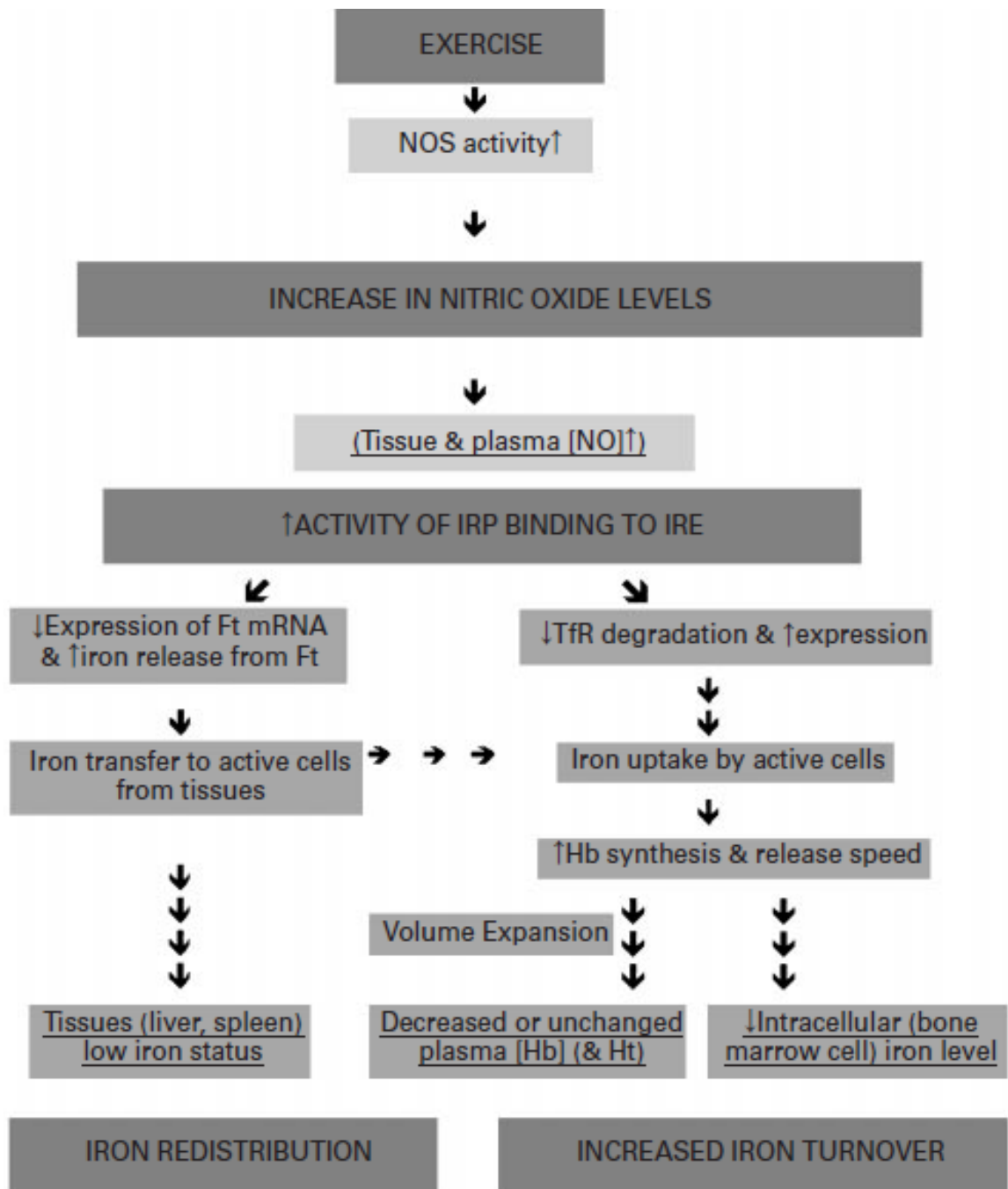
b) Rôle du NO :

L'augmentation du niveau de NO est importante pour le contrôle hémodynamique et la régulation du métabolisme pendant l'exercice. Le NO joue un rôle dans la régulation du tonus vasculaire par la promotion de la vasodilatation, et conduit à une augmentation du débit cardiaque, à la redistribution du flux sanguin vers les muscles squelettiques et la circulation coronarienne.

c) Les effets de l'oxyde nitrique sur le statut martial au cours de l'exercice :

Une étude expérimentale (Xiao & Qian (97)) chez des rats entraînés montre que les niveaux plasmatiques de NO étaient significativement augmentés ainsi qu'une baisse des niveaux plasmatiques et tissulaires de fer. L'augmentation des niveaux de NO pourrait être l'une des principales causes des changements dans le métabolisme du fer en réponse à l'exercice. L'effort intense et donc l'induction de NOS réprime spécifiquement la biosynthèse de la ferritine et favorise la biosynthèse de récepteurs à la transferrine. Il en résulte une augmentation de l'absorption du complexe Tf-Fe par les cellules de la moelle osseuse. L'absorption augmentée du fer par les cellules pourrait être une des causes d'une diminution du fer plasmatique et d'une augmentation de la synthèse de l'hémoglobine et du turnover du fer.

La plupart des éléments de preuve pour soutenir le rôle du NO sur le métabolisme du fer au cours de l'exercice est principalement obtenue à partir d'études animales. Des investigations sur des athlètes seraient nécessaires.



Nitric oxide and changes of iron metabolism in exercise ZHONG MING QIAN(97)

Figure 19. Un modèle spéculatif pour le rôle du (NO) dans les changements du métabolisme du fer induits par l'exercice. Le NO induit une liaison de l'IRP à l'IRE, puis réprime l'expression de la ferritine et stimule la biosynthèse de TfR. L'augmentation de TfR résulte en une hausse de l'absorption du fer par les cellules et donc de la synthèse de l'hémoglobine (Hb).

En outre, l'augmentation de la concentration de NO est capable d'induire une augmentation de la libération du fer de la ferritine de certains organes comme le foie et la rate, ce qui entraîne le transfert du fer à partir des sites de stockage vers les cellules impliquées dans l'utilisation du fer comme la moelle osseuse et les cellules musculaires.

II. 4. 2. Hémodilution induite par l'exercice ou pseudoanémie : (98)

De nombreuses enquêtes ont rapporté les adaptations des variables du sang et du fer lors d'exercice d'endurance: l'hématocrite, la concentration d'hémoglobine et la numération des globules rouges sont réduits avec une réticulocytose associée, principalement en raison de l'expansion du volume plasmatique induit par l'exercice. Les adaptations opèrent en quelques jours d'entraînement prolongé.

Ces résultats sont confirmés pour les athlètes entraînés à l'endurance, non seulement en comparaison avec les sédentaires, mais aussi par rapport à des athlètes entraînés à des sports de force. L'augmentation du volume plasmatique est sous médiation osmotique et hormonal et se produit plus rapidement que l'expansion de la masse de globule rouge.

L'effort physique entraîne une contraction du volume circulant avec un phénomène de chasse hydrique dans les microcapillaires musculaires; en réponse à la déplétion volémique, le système rénine-angiotensine-aldostérone s'active en réabsorbant massivement l'eau et le sel au niveau du néphron. Ces ajustements se soldent par une rétention plus élevée de fluide dans le corps pour ajuster le volume intravasculaire lors d'un exercice d'endurance.

L'expansion du volume plasmatique vise à compenser les effets négatifs de l'hémoconcentration induite par l'exercice aigu (perte de fluide à travers la perméabilité capillaire accrue, plus grande pression osmotique dans le muscle qui travaille, et la transpiration). Un volume plasmatique plus élevé peut augmenter la capacité d'exercice à travers une augmentation du débit cardiaque et en réduisant la viscosité du sang, optimisant ainsi la microcirculation et l'amélioration de l'apport d'oxygène au muscle qui travaille ainsi que la thermorégulation. Cette hémodilution physiologique a souvent été appelée "**pseudo anémie du sportif**". Il s'agit d'un phénomène transitoire, plus fréquent chez les athlètes d'endurance. Les changements sont similaires à ceux qui se produisent après le deuxième trimestre de grossesse.

La réponse hormonale dépend des conditions d'entraînement et de son intensité. Une étude a montré que les joggeurs débutants vont étendre leur volume de plasma de 300 ml, alors que l'élite des coureurs de distance vont étendre leur volume de plasma de près de 1L (environ 20%). En revanche, l'augmentation de la masse des globules rouges est moindre, en hausse de 10% à 18%.

La combinaison d'une expansion rapide du plasma et l'expansion lente de la masse de globules rouges explique la baisse transitoire de l'hématocrite, en particulier dans les premiers stades d'entraînement. Cette différence engendre une pseudoanémie. Cette condition est temporaire et va se normaliser à la fin de l'entraînement, ne nécessitant pas de supplémentation en fer pour corriger la déplétion.

II. 4. 3. La réponse de phase aiguë :

La recherche récente enquête sur l'influence des cytokines et des hormones sur l'anémie des maladies chroniques et peut détenir une application intéressante pour la médecine du sport, en fournissant des explications nouvelles sur les mécanismes susceptibles de causer des carences en fer chez les athlètes.

Une réponse de phase aiguë est une réaction commune à toute une gamme de menaces qui pèsent sur l'homéostasie comprenant, l'infraction des tissus, les maladies inflammatoires, et l'exercice prolongé (fig. 20) Des changements liés au métabolisme du fer se produisent, incluant une augmentation de la ferritine sérique et une diminution du fer sérique, de la capacité totale de fixation du fer, de la transferrine et de la saturation de la transferrine.

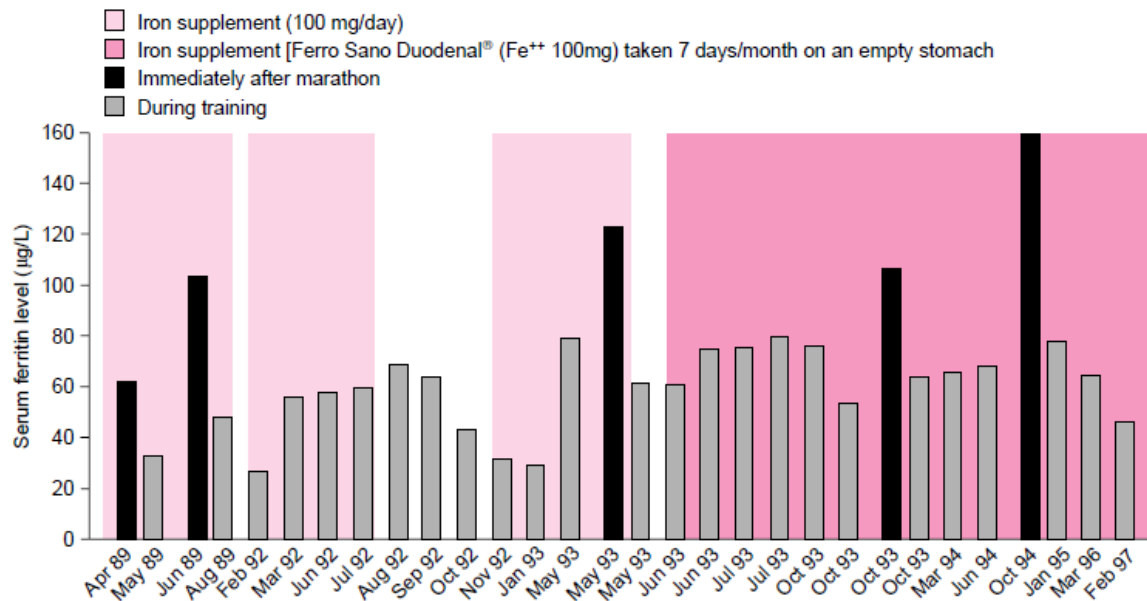


Figure 20. En noir, exemple d'un niveau de ferritine sérique augmenté immédiatement après l'épreuve chez un coureur de marathon âgé de 25 ans attribué à une réponse de phase aiguë. (99)

a) Mise en évidence de la réponse de phase aiguë

C'est la combinaison de l'intensité et la durée de l'exercice qui détermine l'ampleur de l'augmentation de l'IL-6 plasmatique. Des participants ont réalisé un exercice d'extension du genou à l'aide des deux jambes à 25% de la puissance maximale pendant 45 min, puis simultanément avec une jambe à 65% et l'autre à 85% de la puissance maximale pendant 35 min. Les résultats ont montré que l'IL-6 a été libéré du muscle qui travaille, et que le taux de production de cytokines est liée à l'intensité de l'exercice.(76)

La réponse de phase aiguë à l'exercice est liée à l'endommagement des muscles squelettiques, qui est généralement apprécié par l'augmentation des taux sériques de créatine phosphokinase(CPK). Cependant, la possibilité qu'un effet d'entraînement conduise à l'atténuation de la réponse est évoquée. (100)

L'analyse d'échantillons de coureurs expérimentés montrent que l'entraînement à une moyenne de près de 200km par semaine n'a pas d'effet néfaste sur les paramètres hématologiques liés au fer. L'hémodilution a été observé chez les coureurs déjà bien entraînés, et les changements de l'hémoglobine, l'hématocrite, la concentration de fer sérique, % de la saturation de la transferrine, la capacité totale de fixation du fer, et la ferritine sont semblables à ceux trouvés dans l'anémie des maladies chroniques. **Ils n'ont pas indiqué la présence d'anémie, mais reflètent la réponse de phase aiguë à l'exercice d'endurance éprouvant et de longue durée. Les athlètes peuvent s'adapter à ces changements et ils ne semblent pas nocifs pour eux.** (71)

b) recommandations concernant le taux de ferritine :

Dickson et al (101) ont constaté une augmentation significative de la ferritine sérique 48 heures après une course de 160 km. Ils ont indiqué que les athlètes qui s'entraînent quotidiennement peuvent avoir des taux de ferritine sérique faussement élevés, ce qui peut ne pas refléter correctement les réserves de fer. Ils ont recommandé que, chez les coureurs de longue distance, les mesures de ferritine ne se fassent qu'après au moins 14 jours de repos. Comme les athlètes risquent de ne jamais prendre une aussi longue période de repos, ils ont suggéré que des taux sériques de ferritine environ 35% supérieurs à ceux normalement pris pour indiquer une carence en fer soient considérés comme suspects de carence en fer chez les coureurs hautement entraînés. La difficulté d'interpréter les valeurs de ferritine en présence d'une réponse de phase aiguë a abouti à des recommandations de valeurs seuils de ferritine entre 45 et 100 µg /l pour le diagnostic de carence en fer.

c) Un marqueur biologique indépendant de l'APR : sTfR

Schumacher et al (52) ont constaté que les concentrations de ferritine ont varié après des tests physiques chez 39 individus, en revanche, sTfR n'a pas été affecté par ce test de course de 45 minutes à 70% VO₂max et n'a varié que lors d'exercice allant au point d'épuisement. Les enquêteurs ont conclu que sTfR reflète de manière plus fiable les changements induits par l'exercice dans le métabolisme du fer que ne le fait la ferritine sérique, qui est influencé par d'autres facteurs. En outre, la variabilité sur le nyctémère est plus grande pour la ferritine (13% à 75%) que pour sTfR (4% à 16%).

II. 4. 4. influence de l'inflammation sur l'hepcidine(102)

a) Rôle des cytokines pro-inflammatoires :

Nous avons vu précédemment que les exercices d'endurance provoquent une réponse de phase aiguë. L'exercice intense induit une augmentation de 2 à 3 fois des niveaux de cytokines pro-inflammatoires TNF- α et IL-1b. L'IL-6 est considérée comme le plus grand contributeur à cette hausse des cytokines, avec des taux plasmatiques jusqu'à 100 fois supérieurs à ceux enregistrés avant l'exercice. (76)

A la fin d'un marathon, il y avait une augmentation significative dans les taux circulants de TNF- α (deux fois plus) et d'IL-1b (1,5 fois plus), en association avec une augmentation de 63 fois dans le plasma d'IL-6. Suite à cela, les mêmes auteurs ont montré que l'ARNm de l'IL-6 a été détecté dans des biopsies musculaires post-exercice, ce qui permet de conclure que l'IL-6 est produite localement dans le muscle squelettique en réponse à un exercice prolongé.

L'hepcidine est régulée positivement en réponse à des taux élevés de cytokines inflammatoires. Les taux d'hepcidine augmentés après l'exercice résulteraient de l'inflammation induite par l'exercice.(72)

b) Rôle de l'hémolyse :(76)

La cellule sénescence libère l'hémoglobine et le fer associé dans la circulation. En plus de l'hémoglobine libre et de l'haptoglobine sérique, des hausses de fer sérique post-exercice

reflètent également un stimulus hémolytique. Des niveaux élevés de fer sont impliqués dans la régulation positive de l'activité de l'hépcidine. La réponse post-exercice d'une hausse d'hépcidine est fidèle à l'homéostasie, pour aider à réduire les niveaux élevés de fer résultant de l'hémolyse.

c) Exemple d'un marathon:

Roecker et al. (78) ont exploré **l'influence que l'exercice peut avoir sur l'expression de l'hépcidine chez l'homme**. Ces auteurs suggèrent que la hausse des cytokines proinflammatoires causée par le traumatisme d'une course prolongée est le mécanisme prédominant responsable de l'augmentation des niveaux d'hépcidine, donc de son excrétion urinaire.

Cette étude tente de déterminer l'influence d'une course (marathon de Berlin 2004) sur l'excrétion urinaire d'hépcidine de 14 sportives. La concentration moyenne d'hépcidine urinaire le lendemain de la course (85 ± 80 ng/mg) est significativement supérieure à celle d'avant course (34 ± 30 ng/mg) et de 3j après (32 ± 23 ng/mg créatinine).

Une analyse plus fine des résultats a montré que seulement 8 des 14 sujets ont répondu avec une augmentation du niveau d'hépcidine urinaire 24h après l'exercice, et que six des sujets ont été classés comme «non-répondeurs». Il faut être prudent lors de l'interprétation de ces résultats, puisque la fréquence des mesures d'urine ne prend pas en considération ce qui pourrait se produire au cours des premières 24h. Par conséquent, il est possible que les niveaux d'hépcidine des athlètes classés comme «non-répondeurs » puissent avoir atteint un pic et récupéré plus tôt que ceux classés comme «répondeurs».

La variation inter-individuelle marquée dans l'excrétion de l'hépcidine après l'exercice pourrait être due à une influence régulatrice encore inconnue chez des athlètes bien entraînés. L'intensité de l'entraînement pourrait rendre compte de la relativement haute valeur de base d'hépcidine chez les non répondeurs par rapport aux répondeurs, respectivement 50 [38–82] versus 9 [7–21] ng/ mg créatinine.

Les auteurs ont conclu que, chez certaines athlètes, des hausses chroniques de l'hépcidine pourraient aboutir à un déficit en fer. Il est donc possible que l'activité de l'hépcidine soit une étiologie majeure de la carence en fer induite par le sport.

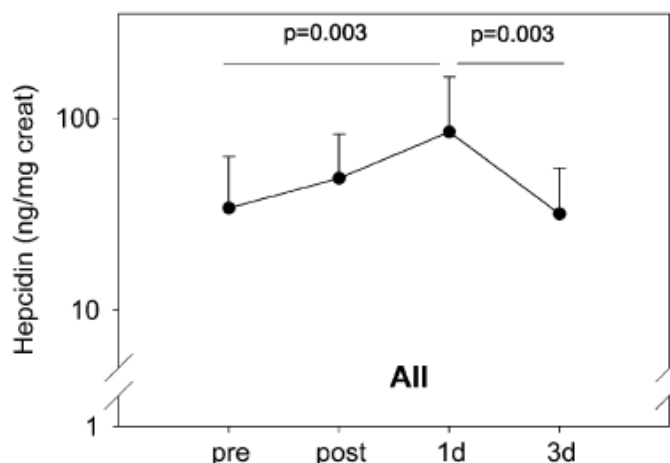


Figure 21. Les concentrations d'hépcidine urinaire chez 14 athlètes femmes avant et après une course de marathon. (78)

Conclusion sur les modifications du métabolisme du fer au cours de l'exercice :

Le métabolisme du fer est soumis à de multiples influences au cours de l'exercice.

D'une part l'intensité de l'exercice induit une hémolyse qui libère du fer. En parallèle, une inflammation suscitée par ce même exercice intense augmente la production d'hepcidine qui aura pour rôle de séquestrer ce fer circulant.

D'autre part, le NO produit au cours de l'activité physique agit logiquement comme le signal d'un besoin en fer pour une érythropoïèse efficace.

Les modifications induites par l'exercice se superposent aux mécanismes adaptatifs de l'organisme dans le but de maintenir l'homéostasie martiale. La combinaison de tous ces éléments fait que si les capacités d'adaptations sont dépassées, un déséquilibre peut surgir et engendrer des répercussions sur la performance sportive.

Le fer joue un rôle important dans le métabolisme énergétique du fait de sa capacité à transporter l'oxygène nécessaire au métabolisme énergétique aérobie (via l'hémoglobine et la myoglobine). La corrélation entre les niveaux d'hémoglobine et l'efficacité énergétique n'est pas inattendue, car les effets négatifs d'une délivrance réduite d'O₂ aux tissus sur les performances physiques ont été bien décrits. Mais le fer est aussi un cofacteur important dans de nombreux processus biochimiques. En conséquence, un manque de fer induit une baisse de l'activité des enzymes mitochondriales fer-dépendantes, surtout au niveau du muscle squelettique. La diminution du cytochrome oxydase et de l' α -glycérophosphate oxydase pourrait expliquer la baisse de performance physique. La carence en fer, même sans anémie, semble jouer un rôle dans la réduction de l'endurance et de la capacité aérobie. (103)

Partie III : Fer et performance

L'évaluation des performances physiques à l'effort dans des groupes de sujets présentant le même taux d'hémoglobine mais des niveaux de fer sérique haut ou bas mettent en évidence des différences dans la capacité à faire face à une série d'exercices. Ces travaux suggèrent qu'une déficience tissulaire en fer peut être associée aux performances physiques, indépendamment du transport d'oxygène aux tissus.

Au final, la carence en fer chez l'athlète diminue la capacité aérobie, augmente la fréquence cardiaque et allonge le temps de récupération après l'exercice.(72)

III. 1. Impact de la carence martiale sur la performance sportive

III. 1. 1. Baisse de VO₂max :

Une étude récente publiée en 2012 (49) a analysé la relation entre le statut martial, le niveau d'activité physique et la performance chez 109 femmes âgées de 18 à 45 ans.

Des femmes carencées en fer sur la base d'une ferritine < 20 µg/L mais non anémiques ont été appariées à des femmes présentant un niveau de fer normal. Leur rendement à trois tests sur ergocyclomètre est évalué. Les principaux résultats sont que les femmes carencées en fer ont une VO₂max significativement plus faible que les femmes présentant un niveau de fer normal, et un questionnaire révèle qu'elles consacrent significativement plus de temps à des activités sédentaires et moins de temps à des activités physiques.

La VO₂max moyenne élevée du groupe contrôle semble donc être le fruit d'un effet d'entraînement au vu du temps supérieur que les sujets accordent à l'activité physique.

III. 1. 2. Hausse de la sédentarité :

Une diminution des réserves en fer pourrait causer une lassitude qui engendre une diminution du niveau d'activité. Une masse corporelle plus importante dans le groupe carencé en fer est également observée dans l'étude évoquée ci-dessus et pourrait être expliquée par le même raisonnement.

Ce phénomène est confirmé par une étude de Nead et al (104) sur des enfants et adolescents : ceux qui étaient en surpoids avaient une plus forte prévalence de carence en fer. Ainsi la carence martiale pourrait contribuer au désentraînement, au gain de masse grasse et logiquement aboutir à une baisse de performance chez le sportif.

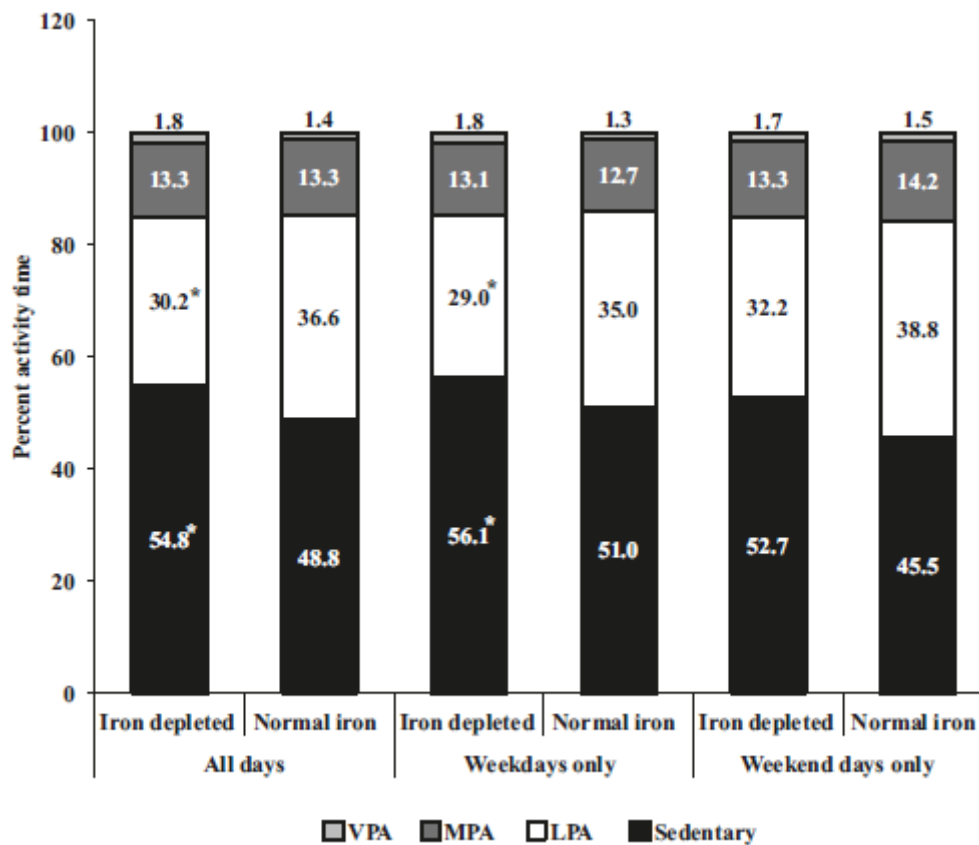


Figure 22. Distribution du pourcentage de temps passé à des activités sédentaires, activité physique légère (LPA), activité physique modérée (MPA), et activité physique vigoureuse (VPA) pour les femmes en fonction de leur statut martial. (49)

III. 1. 3. Baisse de performances chronométrées :

L'impact de la carence en fer sans anémie sur la performance a été étudié chez des athlètes féminines pratiquant l'aviron (105). L'étude a comparé le temps parcouru pour réaliser une course de 2km selon leur statut en fer sur la base d'une valeur de s-ferritine < 20,0 µg/L, 30% des rameuses étaient déficientes en fer, et 12% sont carencées en fer pour une s-ferritine < 12,0 µg/L, le taux d'hémoglobine étant normal par ailleurs.

Les rameuses déficientes en fer ont mis 21 secondes de plus pour conclure une épreuve de 2km que les rameuses au statut en fer normal. La relation entre le taux de ferritine et le temps au 2km a été plus forte pour celles qui avaient Sfer < 12 µg/L. Dans cette étude, 42% des sujets avaient Sfer < 25 µg/L, et la relation entre Sfer et le temps de performance au 2km est demeuré significatif en utilisant ce seuil. La principale voie d'énergie utilisée par les rameurs lors de l'entraînement d'endurance et lors des compétitions se situe autour du seuil de lactate. Même en l'absence de franche anémie, le métabolisme peut être affecté pour produire de l'énergie. Compte tenu de la relation entre le statut en fer et la performance observée dans cette étude, l'optimisation du statut en fer pourrait améliorer l'adaptation des athlètes d'endurance à l'entraînement, ainsi que leur performance en compétition.

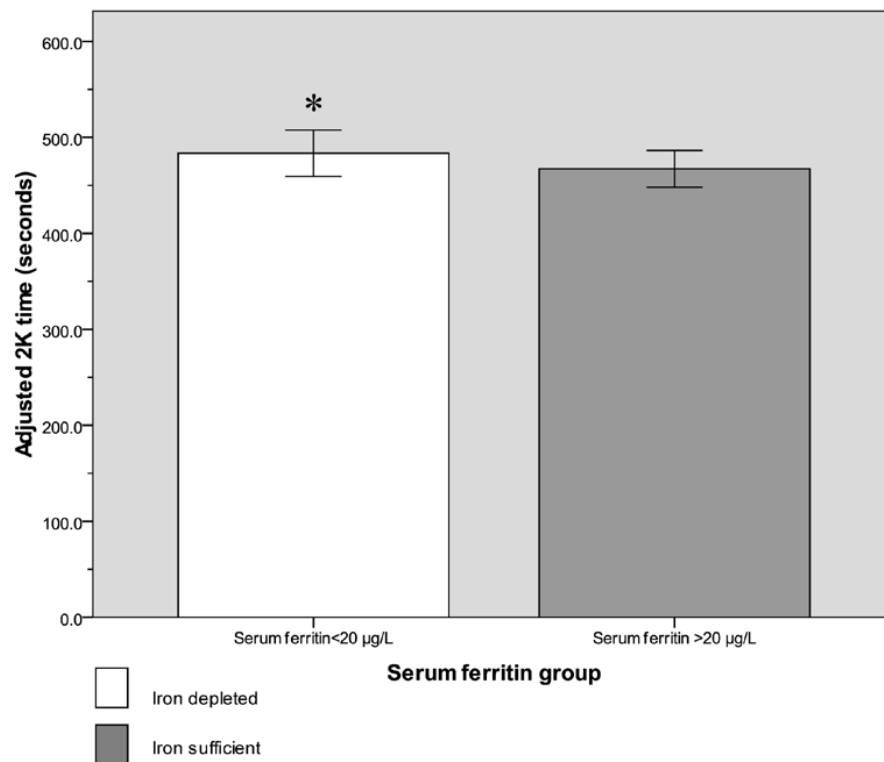


Figure 23. Impact d'un déficit en fer sans anémie sur une performance chronométrée de 2km à l'aviron.(105)

L'effet de l'évolution des marqueurs du statut martial sur la performance ont été étudié dans l'étude de McClung et al (82). Pour cela 80 femmes soldats suivant des entraînements quotidiens mêlant force musculaire et exercice aérobie ont été recrutées. L'évolution des indicateurs du statut martial au cours d'un entraînement militaire de 9 semaines a été évaluée pour déterminer s'ils étaient prédictifs de la performance physique à la fin de la période d'entraînement.

Seul le changement de sTfR a été associé avec la performance à la course. Les valeurs décrivant une dégradation du statut en fer reflétée par l'augmentation de sTfR ont été associées avec une baisse des performances à la course en fin de formation. Les variations de sTfR peuvent être un facteur prédictif de performance physique pendant les périodes d'entraînement. Cette constatation indique que la déchéance du statut martial observée chez les soldats féminins au cours des 9 semaines a eu un effet sur la capacité à effectuer une tâche aérobie. Le personnel militaire devrait maintenir un statut martial adéquat afin d'optimiser la performance physique.

Conclusion sur l'impact de la carence martiale sur la performance :

Des études ont montré que l'anémie ferriprive conduit à une capacité de travail diminuée, une VO₂max diminuée, et une diminution du transport de l'oxygène vers les tissus périphériques. D'autres travaux expérimentaux récents chez des sportifs hommes et femmes ont porté sur les conséquences des déficiences en fer sur la performance sportive avant que n'apparaisse un retentissement marqué sur l'hématopoïèse. La carence en fer, même à un stade précoce peut être préjudiciable à la santé de l'athlète. Elle conduit progressivement à la réduction du nombre de précurseurs des globules rouges circulant et les fonctions fer-dépendantes sont touchées. D'où la souffrance possible de certains organes exigeants en oxygène comme le cœur, le cerveau et les muscles entraînant une lassitude physique. La carence martiale a donc des effets sur la performance sportive. Il s'agit d'informations essentielles pour la mise en place de mesures de prévention.

III. 1. 4. Cas particulier, altitude fer et performance :

a) Rôle du fer dans l'entraînement en altitude, l'hypoxie : (43)

En altitude, la pression barométrique est réduite, c'est la raison pour laquelle on parle d'environnement hypobare. Il en va de même de la pression partielle de l'oxygène (PO₂), ce qui limite les possibilités de diffusion pulmonaire et donc la fourniture d'oxygène aux tissus.

Le manque d'oxygène stimule la sécrétion d'EPO. Dès les 3 premières heures suivant l'arrivée en altitude, la concentration d'EPO dans le sang augmente pour atteindre un maximum en 24 à 48h. Les athlètes peuvent ainsi vivre entre 2500 et 3000m d'altitude et s'entraîner en basse altitude pour augmenter leur performance au niveau de la mer. Le taux de globules rouges, la VO₂max et finalement les performances sont augmentés. Une carence en fer, en liaison avec la constitution d'une polyglobulie, a été signalée lors d'expérience comportant un séjour prolongé en haute altitude. **Pour que les séjours soient efficaces, les stocks de fer doivent impérativement être normaux.**

b) performances et aptitudes aérobies en altitude

Adaptations physiologiques : les réponses immédiates d'un organisme non adapté sont :

- Une hyperventilation : permet d'apporter davantage d'air et donc d'oxygène au niveau des alvéoles pulmonaire et du sang.
- Une tachycardie : le débit cardiaque s'élève grâce à une augmentation de la fréquence cardiaque au repos comme à l'exercice.
- Diminution du volume des fibres musculaires et augmentation du nombre de capillaires. La quantité et l'activité des enzymes intervenant dans la production d'énergie aérobie semblent accrues au sein des cellules musculaires.

A moyen et long termes, l'organisme se met à produire plus de globules rouges et d'hémoglobine. Le nombre de transporteurs d'oxygène augmentant, la vitesse de la circulation n'a plus lieu d'être aussi importante. L'augmentation de la puissance maximale aérobie et des performances physiques qui est associée à l'adaptation s'explique en grande partie par une augmentation de la concentration en hémoglobine.

Il est aussi possible que l'hypoxie prolongée en altitude induise des modifications musculaires bénéfiques, telles qu'une augmentation de la densité des capillaires, une augmentation de la concentration en myoglobine ou des enzymes du métabolisme aérobie. Chacun de ces facteurs améliorerait l'endurance.

On constate cependant que même chez des sujets acclimatés, les qualités maximales aérobies diminuent avec l'augmentation d'altitude. Un sédentaire verrait sa $VO_2\text{max}$ diminuer de près de 15% dans la capitale de la Bolivie (La Paz : 3700m). Un marathonien de haut-niveau au même endroit verrait sa $VO_2\text{max}$ chuter de 30%. Avec l'altitude, la chute de $VO_2\text{max}$ devient exponentielle. A 7000m, la personne n'a plus que 40% de ses capacités maximales aérobies. L'hypoxie rend les exercices aérobies plus difficiles et est donc responsable d'une baisse de performance physique.

c) Exemple de performance aérobie réduite en altitude : Les JO de Mexico

En 1963 le comité international olympique attribue l'organisation des Jeux Olympiques 1968 à la ville de Mexico (altitude: 2200m).

La seule préoccupation des spécialistes est alors de favoriser l'adaptation des athlètes à la diminution de la pression partielle en oxygène que l'on rencontre à Mexico. Plusieurs pays organisèrent des stages d'entraînement en altitude. La France, dès 1965, s'installa à Font Romeu dans les Pyrénées Orientales (1850-2200m). Les Russes voient plus loin et espèrent que l'insuffisance d'oxygène puisse être un complément à l'entraînement sportif, accélérant et approfondissant le développement de l'adaptation à l'hypoxie chez les coureurs d'endurance. Dans ce but, des athlètes ont subis des « ascensions » de courte durée en chambre barométrique équivalents à une altitude de 4000m. Ces études ont permis de constater la bonne adaptation des coureurs à l'hypoxie respiratoire ainsi qu'une meilleure acceptation des charges d'entraînement. Cette année-là, les records mondiaux ont été égalés ou améliorés jusqu'au 800m. Au delà de cette distance, les performances ont été réduites dans des proportions comprises entre 2 et 15% selon les épreuves (par exemple le marathon a été couru en plus de 2h20', le précédent record étant de 2h09').

d) Exemple d'une préparation à l'hypoxie :

Patrick Berhault, alpiniste français, inaugure une nouvelle méthode médicale d'acclimatation à la très haute altitude. Il n'était pas retourné en haute montagne depuis plusieurs années.

Fin août 1988, il part pour l'Himalaya et plus exactement l'un des 14 huit mille : le Shisha Pangma (8047m). Ses équipiers sont au camp de base depuis plusieurs semaines pour parfaire leur acclimatation. Berhault débarque de France et, pratiquement du jour au lendemain, réussit le sommet sans connaître de problèmes majeurs. A l'inverse, plusieurs de ses compagnons renoncent. Ce succès est le fruit d'une expérience médicale lyonnaise sur l'adaptation accélérée à l'altitude. Alors que ses compagnons s'acclimataient au camp de base, Patrick Berhault pédalait chez lui sur une bicyclette ergométrique 2h par jour en inhalant un cocktail d'azote et d'air ambiant qu'il préparait lui-même. Il a démarré à une altitude simulée de 4000m pour atteindre les 5500m au bout d'une semaine en dosant la progression. En trois semaines sa préparation était terminée.(1)

III. 2. Études de supplémentation en fer :

III. 2. 1. Effets d'une supplémentation en fer sur l'anémie :

a) bénéfiques sur la performance lors d'un test à l'épuisement :

Pour déterminer l'aptitude physique de sujets ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 90 g/L, les candidats ont subi un test de course à l'épuisement sur tapis roulant. Tous les sujets ont pris au préalable un supplément quotidien Fefol (150mg de fer sulfate (60mg de fer) et 0,5mg d'acide folique) pendant 8 mois afin d'amener le niveau d'hémoglobine au dessus de 120g/L. De plus, 100mg d'acide ascorbique étaient consommés chaque jour. L'hémoglobine, le fer sérique, et la transferrine sont augmentés de manière significative après la supplémentation en fer.

Les sujets présentant une anémie ferriprive étaient capables de poursuivre le test plus longtemps après la supplémentation. La supplémentation en fer améliore la capacité de travail physique en termes de temps d'exercice, de pression artérielle et de fréquence cardiaque.(106)

Supplémenter des athlètes en fer qui sont anémiques améliore non seulement les réserves de fer, mais augmente la performance et diminue la fréquence cardiaque d'exercice et la concentration de lactate.

b) bénéfiques sur le taux d'hémoglobine après un don du sang :

Une semaine après un don du sang, 154 femmes carencées en fer mais sans anémie sont soumises à 4 semaines de traitement par 80 mg/jour de sulfate ferreux (FeSO₄; Tardyferon,) ou un placebo. A l'issue du traitement, seulement 2,7% des donneurs du groupe traité avaient des concentrations sanguines de ferritine inférieures à 12 µg/L, contre 57,7% dans le groupe placebo. La capacité aérobie moyenne a augmenté à la fois dans le groupe de traité (37,0 à 40,5 mL O₂/kg/min), et dans le groupe placebo (36,9 à 40,1 mL O₂/kg/min) sans différence significative. Au final, quatre semaines de supplémentation en fer a permis une augmentation du taux moyen d'hémoglobine de 5,2 g / L, mais n'a pas amélioré la capacité aérobie.(107)

c) bénéfiques sur la VO₂max :

Les effets d'une supplémentation en fer sur la consommation maximale d'oxygène (VO₂max) ont été évalués chez 37 joueuses de volley ball dont 17 avaient une carence en fer, et 20 une anémie par carence en fer. La moitié de chaque groupe a reçu un supplément quotidien de 200 mg de sulfate ferreux, au cours de deux mois d'entraînement. Des corrélations entre les taux d'hémoglobine et la VO₂max dans le groupe carence en fer, ainsi que dans le groupe anémie ferriprive ont été décrites. Après deux mois de supplémentation, une augmentation de la VO₂max dans tous les groupes (de 7,0% à 18,2%) était observée mais l'augmentation était significative seulement dans le groupe des athlètes féminines présentant une anémie ferriprive. Après la supplémentation, les marqueurs du statut en fer étaient significativement plus élevés dans les groupes supplémentés que chez les témoins. **En conclusion de cette étude, la supplémentation en fer au cours d'une période d'entraînement de deux mois a nettement amélioré le statut en fer de l'organisme chez les athlètes féminines carencées en fer, avec ou sans anémie, et a considérablement augmenté la VO₂max mais seulement chez les sujets avec une anémie ferriprive.** (108)

III. 2. 2. Effets d'une supplémentation en fer sur la carence martiale sans anémie :

Plusieurs études se sont intéressées à l'effet d'une supplémentation en fer sur la performance physique. Les athlètes ont tous été sélectionnés sur la base d'une carence martiale sans anémie. Les bénéfices de cette supplémentation se sont manifestés sous différentes formes selon les études. On retrouve des effets positifs sur les paramètres biologiques, la mesure de VO₂max, ou la performance sportive lors d'une épreuve chronométrée.

a) Bénéfices sur les paramètres hématologiques liés au fer :

L'évaluation des paramètres hématologiques de 28 footballeuses de haut niveau par Landahl et al (60) a montré que 25% étaient anémiques et 57% carencées en fer.

Les joueuses ayant une carence en fer ont été traitées avec le succinate ferreux (Ferromyn, 37 mg Fe/comprimé, 2/j). Après 3 mois de supplémentation, les 7 femmes avec anémie ferriprive ont montré une augmentation statistiquement significative de leur concentration d'hémoglobine moyenne de 114g/L à 133g/L. La saturation moyenne de la transferrine est passée de 13% à 30% et la ferritine sérique de 10 µg/L à 22 µg/L. L'une des athlètes qui avaient initialement un taux d'hémoglobine de 128 g/L accompagné d'une carence martiale, a augmenté sa concentration d'hémoglobine de 14 g/L après supplémentation en fer.

De bonnes performances dans le football se composent de plusieurs facteurs, incluant la technique et la tactique mais également la capacité aérobie. Des études récentes montrent qu'une plus grande capacité aérobie améliore les performances footballistique, mesurée par la distance parcourue par un joueur lors d'un match.

L'étude de Escanero et al (109) examine le statut martial de 9 footballeurs espagnols de 1ère division en 3 moments différents de la saison sportive: (1) au début; (2) au milieu (au moment où la capacité de performance maximale est en théorie atteinte) et (3) à la fin de la saison. Aux points (1) et (2) les athlètes ont pris un supplément de fer pendant 15 jours sous forme de gluconate de fer (50 mg de fer/j). On observe que les réserves de fer n'ont pas montré de variations significatives entre les deux premiers points où les joueurs de football ont été soumis à un supplément de fer (première et seconde extraction). D'autre part, à la fin de la saison (troisième extraction), il y avait une diminution significative de ces réserves, qui coïncide avec l'absence de supplémentation. On pourrait donc attribuer la baisse de la ferritine et des réserves en fer à l'absence de supplémentation qui avait maintenu jusque là des valeurs plus élevées.

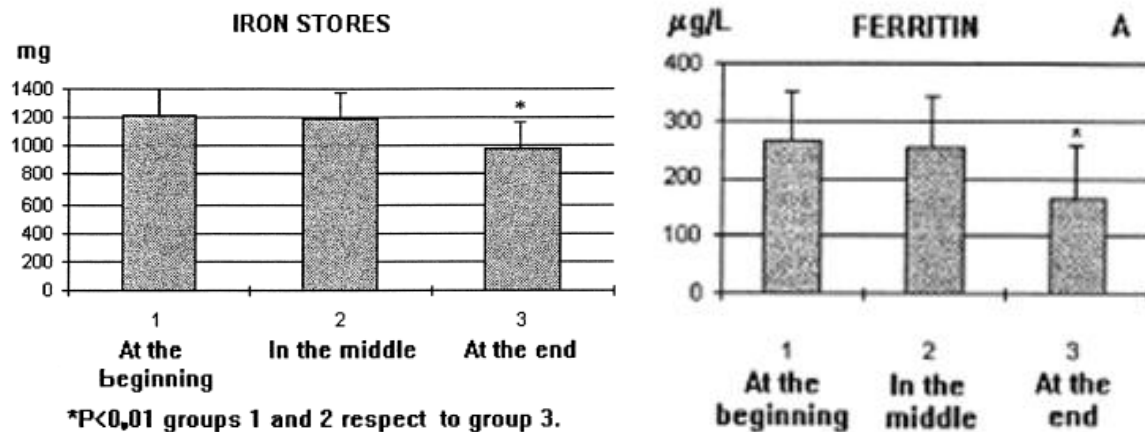


Figure 24. Les réserves corporelles de fer estimées par un modèle informatique (mg) et les concentrations de ferritine plasmatique (µg/L) en 3 points de la saison sportive.(109)

Dans l'essai mené par Hinton et al (110) en double-aveugle contre placebo, l'effet d'une supplémentation en fer (100mg/j de sulfate de fer) pendant 6 semaines était proposé à des femmes (n=42) déficientes en fer (ferritine sérique < 16µg/L), non anémiques.

Dans le groupe placebo, il n'y avait aucun changement significatif des indicateurs du statut en fer au cours de l'étude. Le fer sérique, la ferritine sérique et la saturation de la transferrine étaient significativement augmentés et sTfR significativement plus bas dans le groupe supplémentation que dans le groupe placebo après 6 semaines de traitement.

b) Bénéfices de la supplémentation sur la performance :

Rowland et al. (111) ont constaté que la supplémentation de coureurs appauvris en fer qui ont continué leur régime d'entraînement normal a résulté en des améliorations significatives dans les temps au tapis roulant et les concentrations de Ferritine, mais ne modifie pas l'Hb ou la VO2max. Il y avait une corrélation positive entre les changements dans le temps au tapis roulant et les changements de ferritine sérique.

Une autre étude réalisée par Brutsaert et al. (112) en double-aveugle contre placebo, a évalué l'effet d'une supplémentation par 100mg/j de sulfate ferreux (20mg de fer élémentaire) pendant 6 semaines chez 20 femmes actives mais non entraînées, déficientes en fer (ferritine sérique < 20µg/L), non anémiques, sur la résistance à la fatigue au cours d'un exercice d'extension dynamique du genou. Un protocole intégrant des contractions statiques maximales de 2 à 3s a été utilisé pour évaluer la fatigue. Dans le groupe du fer, les contractions statiques maximales à la fin du protocole étaient significativement plus élevées. Les concentrations de sTfR ont augmenté de manière significative dans le groupe placebo, mais pas dans le groupe du fer prouvant l'efficacité de la supplémentation.

En conclusion de cette étude, la carence en fer sans anémie altère la capacité de travail par la promotion de la fatigue du muscle squelettique. La fonction musculaire des femmes supplémentées est considérablement améliorée par rapport aux autres. Cette étude suggère que, d'un point de vue performance, il peut être approprié de maintenir des niveaux de ferritine

sérique chez les athlètes féminines au-dessus d'un niveau minimal d'au moins 16 ou 20 μ g/L, et, par conséquent, que ce paramètre devrait être inclus dans le dépistage de routine.

Bénéfices d'une supplémentation en spiruline sur la performance :

Les sportifs des équipes olympiques chinoises et cubaines consomment chaque jour de la spiruline pendant la période pré-olympique. La spiruline est une algue riche en fer (40 fois plus que les épinards) et en protéines (40 à 70%). Les effets d'une supplémentation en *Spirulina platensis* sur la prévention des lésions musculaires ont été examinés chez 16 sujets non entraînés. (113)

Un test au tapis roulant a été effectué avant et après les 3 semaines de supplémentation. L'arrêt de l'épreuve suivant le protocole de Bruce est obtenu par la sensation d'épuisement et une valeur du quotient respiratoire. Le test se veut ainsi plus objectif.

Le groupe expérimental prenait de la spiruline et le groupe contrôle l'équivalent en protéines de soja. Le temps à l'épuisement est significativement amélioré après la supplémentation en spiruline en passant de 713 à 765s. Dans le groupe contrôle le temps s'est également amélioré en passant de 720 à 743s mais n'était pas significativement meilleur. (Fig. 25).

Ces résultats suggèrent que l'ingestion quotidienne de *Spirulina platensis* montre des effets préventifs sur les dommages aux muscles squelettiques et permettent de repousser le point d'épuisement. Comme la spiruline et le soja sont tous deux riches en protéines, on peut émettre l'hypothèse que la richesse en fer de la spiruline est à l'origine de cet effet protecteur. Ainsi sa composition nutritionnelle permettrait de diminuer les lésions musculaires et donc l'inflammation qui en résulte et réduire la production d'hepcidine post-exercice. Il y aurait donc également un bénéfice indirect sur le statut martial.

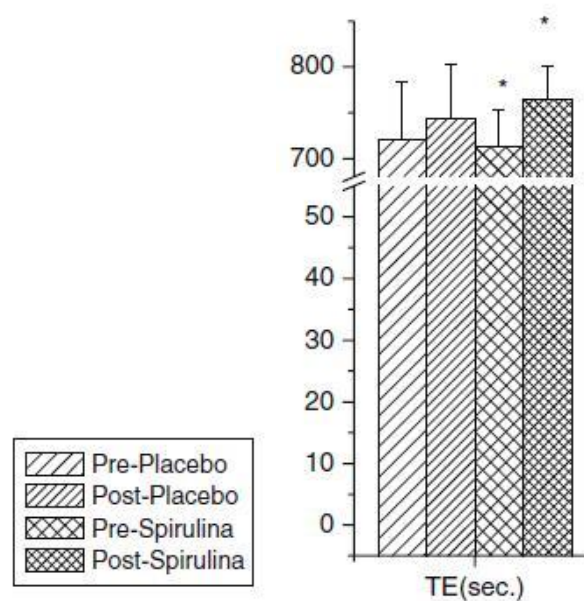


Figure 25. Variations des temps à l'épuisement (TE) avant et après 3 semaines de supplémentation par un placebo (protéine de soja 15g/j) ou la spiruline (15g/j). (113)

c) Bénéfices de la supplémentation sur la VO₂max :

L'étude de Friedmann (114) expérimente une supplémentation en fer de 12 semaines chez des athlètes hommes et femmes présentant une ferritine sérique <20µg/L et une hémoglobine normale. Parmi ces 40 athlètes, la moitié consomme deux fois par jour (à jeun avec 200ml de jus d'orange) une gélule contenant 100mg de fer élémentaire (567,7mg de fer glycine sulfate), l'autre moitié prend un placebo.

Après 12 semaines de supplémentation, la ferritine et l'hémoglobine sont augmentées, la transferrine diminuée dans le groupe du fer alors que ces paramètres ne varient pas significativement dans le groupe placebo.

Les sujets sont soumis à un test sur tapis roulant avant et après l'étude. On observe une hausse significative de la VO₂max dans le groupe traité, alors qu'il n'y a pas de changement dans le groupe placebo. La résistance maximale (temps nécessaire pour atteindre l'épuisement) et la consommation d'O₂ dans le groupe traité est significativement supérieur à celle du groupe placebo. Cependant la reconstitution des réserves en fer ne mène pas à une augmentation du volume érythrocytaire.

On peut conclure que la capacité maximale aérobie des jeunes athlètes à la ferritine basse et à l'hémoglobine normale peut être améliorée par une supplémentation en fer.

Du fait que ces améliorations de la performance ont eu lieu sans aucune augmentation significative du volume des globules rouges, les auteurs ont conclu que la capacité maximale aérobie des athlètes d'élite pourrait être améliorée par la supplémentation en fer sans augmentation de la capacité de transport de l'oxygène. La supplémentation pourrait améliorer la capacité oxydative du muscle, en agissant au niveau de la mitochondrie, plutôt que comme un résultat de l'amélioration du transport de l'oxygène. Toutefois, une telle proposition doit encore être vérifiée puisqu'aucune recherche à ce jour n'a réellement examiné l'effet de la supplémentation en fer au niveau du muscle.

d) Bénéfice d'une supplémentation en fer sur la capacité aérobie en fonction de la profondeur de la carence : rôle de sTfR

Brownlie et al (115)(116) ont démontré la relation importante entre sTfR et la performance physique. Ils rapportent un rythme de travail amélioré, une consommation maximale d'O₂ et des performances chronométrées sur ergocycle chez des sujets supplémentés en Fer avec des niveaux élevés de sTfR par rapport aux sujets ayant des niveaux normaux.

Des preuves semblables ont été avancées chez des sujets féminins non entraînés. L'effet de la supplémentation en fer (50mg de sulfate de fer, 8 mg de fer élémentaire, deux fois par jour) chez 41 femmes actives, appauvries en fer (ferritine sérique <16 µg/L), non anémiques, sur la réponse à un programme d'entraînement a été étudié. Tous les sujets sont entraînés sur cycloergomètre 5 jours par semaine pendant 1 mois. Les résultats ont été stratifiés en fonction du niveau de sTfR. Les changements dans le statut en fer étaient significativement associés à des changements de VO₂max chez les sujets de la haute strate pour sTfR mais pas chez les sujets de la faible strate. Bien que les effets positifs de la supplémentation aient été observés pour le statut en fer et la performance physique, la réponse à la supplémentation diffère selon les individus. Pour explorer

cette variation de réponse, des analyses examinent si les sujets avec le plus grand potentiel pour bénéficier d'une supplémentation (c-à-d sujets avec le statut en fer les plus appauvris au départ) ont connu les plus grandes améliorations du statut martial et de la performance.

Les données montrent que les sujets qui ont commencé avec des concentrations plus élevées de sTfR ont connu les plus fortes améliorations de la VO₂max après supplémentation. Le seuil de sTfR de 8,0 mg/L a été retenu (valeurs normales: 2.8 à 8.5 mg / L).

Ces résultats suggèrent que la carence en fer sans anémie avec un statut sTfR élevée compromet l'adaptation aérobie chez les femmes préalablement non entraînées et que cela peut être efficacement corrigé avec une supplémentation en fer.(116)

L'objectif de **Hinton et al** (110) était d'étudier les effets d'une carence martiale sur l'adaptation à l'exercice aérobie, évaluée par le temps à terminer 15 km à l'ergocycle. Les sujets devaient conclure le test aussi vite que possible contre une résistance pré-établie.

Quarante-deux jeunes femmes à la ferritine sérique <16 µg/L mais non anémiques ont reçu 100 mg de sulfate ferreux (S) ou un placebo (P) par jour pendant 6 semaines. Les sujets consommaient les capsules au repas avec du jus de citron. L'entraînement physique s'est tenu pendant les 4 dernières semaines de l'étude sous forme d'entraînement de 30 min/j, 5 jours/semaine à 75-85% de la fréquence cardiaque maximale.

La supplémentation en fer a augmenté la ferritine sérique et diminué les taux de sTfR dans le groupe S par rapport au groupe P. Les groupes P et S ont diminué leurs temps au 15 km mais l'amélioration était plus grande dans le groupe S que dans le groupe P (21,6 +/- 0,5 et 23,4 +/- 0,6 min, respectivement) et pourrait être partiellement attribuable à l'augmentation de la ferritine sérique et de l'érythropoïèse. Ces résultats indiquent que la carence en fer sans anémie altère l'adaptation favorable à l'exercice aérobie. La supplémentation a permis de diminué le temps final de 1,61 +/- 0,76 min par rapport au temps de référence.

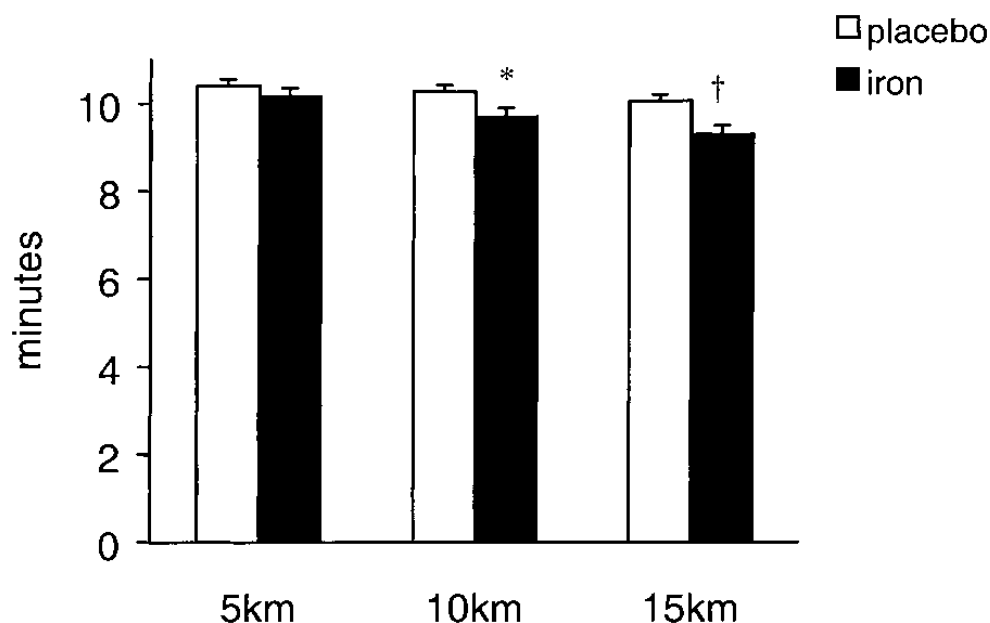


Figure 26. Temps pour compléter chaque segment de la course de 15km.(110)

L'effet de la supplémentation en fer sur la diminution du temps au 15 km était plus marqué chez les femmes ayant des réserves tissulaires en fer faibles au départ, donc des valeurs initiales de sTfR élevées. Une analyse de régression linéaire a montré que les **diminutions de sTfR ont été positivement associées avec des améliorations en % de VO₂max**, suggérant une efficacité accrue de l'utilisation d'O₂ au niveau tissulaire avec amélioration du statut martial dans les tissus. Cette constatation est cohérente avec l'augmentation de fer tissulaire, c'est à dire, la capacité oxydative du muscle, qui est un facteur limitant dans la capacité d'endurance. (117)

La supplémentation en fer renforce la réponse adaptative favorable à l'entraînement, comme en témoigne une amélioration du temps pour terminer le 15 km plus grande qu'avec le placebo. La plus grande amélioration dans le groupe supplémenté était due à des temps plus rapides au cours des deuxième et troisième segments de 5 km de l'épreuve (Fig. 1), ce qui suggère que les participantes étaient mieux en mesure de maintenir la charge de travail à la fin de l'essai et ont donc dû augmenter leur capacité d'endurance. Les réponses métaboliques sur le dernier segment de 5 km de l'essai chronométré montre que le groupe fer a augmenté de façon significative la VO₂ moyenne, diminué le %VO₂max, et a augmenté le taux de dépense énergétique (kcal/min). Les femmes dans cette étude n'étaient pas anémiques. Cependant, plusieurs analyses de régression ont démontré que l'efficacité énergétique a été améliorée avec l'augmentation de l'hémoglobine. L'amélioration du taux d'hémoglobine a entraîné une dépense d'énergie diminuée, a augmenté le rythme de travail, et augmenté l'efficacité au cours de l'essai chronométré.

Zhu et Haas (93) ont trouvé une anémie fonctionnelle chez des femmes sédentaires avec Hb>120 g/l, mis en évidence par l'association négative entre l'hémoglobine et le temps de course, % de VO₂max, et le lactate pendant le même protocole de 15 km utilisé dans cette étude. Autrement dit, les femmes avec Hb>120g/l peuvent encore être fonctionnellement anémiques, ayant une concentration d'Hb qui n'est pas suffisante pour la performance physique optimale dans des situations stressantes telles qu'une course de 15 km contre la montre.

En conclusion, la supplémentation en fer favorise l'adaptation physiologique à l'entraînement et augmente la capacité d'endurance chez les femmes non anémiques appauvries en fer. En outre, l'association entre l'amélioration d'Hb, Sfer, et le statut sTfR et la performance physique au cours d'exercice prolongée, suggèrent que les stocks de fer tissulaires, régissent la capacité de transport de l'O₂ et l'adaptation à l'entraînement aérobie. Dans des études plus récentes, la supplémentation martiale de femmes carencées en fer, non anémiques, physiquement actives, ayant subi un programme d'entraînement a mis en évidence une hausse sensible du taux d'hémoglobine, de la ferritine sérique, et de la VO₂max par rapport au groupe placebo(118)(119).

En résumé, la relation entre le niveau de sTfR et la performance physique a été clairement démontré. Une amélioration de la capacité de travail, de la consommation maximale d'oxygène et de la performance au temps de course à l'ergocycle consécutive à une supplémentation en fer a été rapportée chez des sujets ayant de haut niveau de sTfR par rapport à des sujets aux niveaux normaux. La baisse des niveaux de sTfR après supplémentation est corrélée avec une hausse de performance, indiquant que sTfR peut non seulement affirmer de la nécessité d'une supplémentation mais aussi être une mesure prédictive de la performance physique.

III. 2. 3. Absence de bénéfices d'une supplémentation :

a) Supplémentation préventive :

Une étude s'est intéressée à évaluer l'intérêt d'une supplémentation martiale chez des athlètes ne présentant pas d'altération du statut avant la mise en place de la supplémentation et au commencement de la saison sportive en vue de prévenir le risque de déficit et d'améliorer les performances.

Une équipe professionnelle de volley-ball recevait un supplément quotidien contenant 12,5mg de fer et 500mg d'acide ascorbique, et l'effet de 3 mois d'entraînement sur le métabolisme du fer était mesuré chez douze sportifs.

Trois échantillons de sang ont été obtenus 3j avant le match hebdomadaire: avant l'exercice, juste après l'exercice, et après 45min de récupération (au début et à la fin des 3 mois).

Les athlètes se sont entraînés tous les jours en deux phases: le matin (travail physique pendant 2 h) et l'après-midi (travail spécifique pendant 3h).

Les concentrations de ferritine sérique n'ont pas changé significativement au cours des 3 mois malgré la supplémentation quotidienne en fer. A première vue, les résultats semblent indiquer une gestion efficace des plages d'entraînement et des périodes de récupération. Cependant, cette supplémentation pourrait restaurer et masquer les véritables répercussions de l'entraînement intense observé dans d'autres sports. (120)

Klingshirn et al. (121), dans un essai concernant 18 jeunes femmes non anémiques avec une ferritine < 20µg/L, ont montré des hausses significatives de ferritine, mais aucun effet sur l'Hb, la VO₂max, ou l'endurance après 8 semaines de supplémentation par rapport au placebo.

Newhouse et al. (122) ont également constaté que la supplémentation en fer augmente les valeurs de ferritine chez des femmes non anémiques, appauvri en fer, pratiquant la course à pied, mais ne modifie pas l'Hb ou la VO₂max.

Ces études sont compatibles avec l'idée que la livraison d'O₂ dans les tissus périphériques est le principal déterminant de VO₂max (26).

L'étude de l'influence d'une supplémentation en fer a été faite sur 10 coureurs de fond durant une période de 2 mois d'entraînement. Chaque athlète a pris deux gélules par jour de 200mg de fumarate ferreux soit 132mg de fer élémentaire par jour avant les repas du midi et du soir. Le critère d'évaluation de la performance physique est la distance maximale parcourue en 12 min de course à pied. La prise de fer n'a pas entraîné d'augmentation des performances des athlètes lors du test de Cooper. (123)

Des injections intramusculaires de fer (5x2mL de Ferrum H sur 8 jours) chez des athlètes féminines de haut niveau ont augmenté les taux de ferritine sérique de 22 à 61 µg/L, mais sont restées sans effet sur la performance lors d'un test de détente verticale, de séries de sprints à l'ergocycle, ou sur des courses d'intervalles de 20m. Les épreuves utilisées étaient principalement des essais de puissance anaérobie, or, on s'attendrait à ce que des gains de performance apparaissent dans les tâches qui sollicitent principalement le système énergétique aérobie. Cependant, ces résultats montrent que la supplémentation en fer ne permet pas d'améliorer les tâches recrutant le système énergétique anaérobie.(30)

Compte tenu de ces résultats, les auteurs ont évalué l'effet de ce même protocole sur la VO₂ max, et le temps d'épuisement à l'intensité VO₂ max chez 16 coureuses féminines carencées en fer, non anémiques. Encore une fois, une augmentation significative des niveaux de ferritine sérique (19 à 65 µg/L) a été observée, mais cela n'a eu aucun effet bénéfique sur les tests de capacité aérobie. Malgré ce résultat, il a été postulé que, bien que des taux de ferritine augmentés ne semblent pas bénéficier à la performance aérobie à la course chez des femmes appauvries en fer, la supplémentation ne devrait pas être découragée quand le déclin des réserves de fer observé lors de la première étape de carence en fer, peut être atténué.(77)

Enfin, une méta-analyse de diverses études réalisée en 1997 (124) concernant des sujets carencés en fer non anémiques montre que la supplémentation en fer élève les niveaux de ferritine sérique, mais n'augmente pas significativement les performances d'endurance. Certains des problèmes relevés dans ces études ont été la différence quantitative de supplément utilisé, la durée de traitement (8 semaines à 6 mois), et les critères retenus pour classer le taux de déficience en ferritine (de 12 à 40 µg/L). Ces divergences fournissent une image confuse de ce qui devrait être considéré comme des références et empêche la mise en place de consensus. La mesure de la performance aussi diffère grandement entre les études. Certains enquêteurs mesurent via VO₂max, qui est le plus souvent objective, alors que la mesure par le test à l'épuisement peut être subjective. Souvent, le problème est de savoir si la hausse de performance est occasionnée par la supplémentation ou l'effet d'entraînement.

Conclusion sur la supplémentation :

Les essais dans lesquels un effet bénéfique de la supplémentation en fer a été montré concernent les athlètes atteints d'anémie ferriprive ou des sujets non entraînés avec de faible taux de ferritine sérique. Lorsqu'il est administré à des athlètes ayant juste une ferritine sérique basse, le fer a montré à maintes reprises n'avoir aucun effet objectif sur la performance. Des sous groupes d'athlètes jugés non anémiques, mais carencés en fer peuvent avoir une anémie relative révélée seulement lorsque leurs taux d'hémoglobine augmentent après une supplémentation martiale. Cet état pourrait être une indication pour un traitement par le fer.

D'autres études sur des athlètes déficients en fer sans anémie ont montré seulement un bénéfice biologique sur les paramètres du métabolisme du fer s'améliore, mais aucun effet positif du fer sur la VO₂max n'a pu être trouvé.

Lorsque des athlètes d'élite non anémiques ayant un faible taux de ferritine sérique ont montré une hausse de VO₂max et de performance après une supplémentation en fer, le volume des globules rouges et le seuil de lactate sont restés inchangés par rapport au groupe placebo.

En conclusion, une carence en fer sans anémie chez les athlètes reste une indication discutable de thérapie par le fer. Les concentrations sériques de ferritine doivent être surveillées chez les athlètes entraînés, et une diminution physiologique de la ferritinémie au cours des premiers stades d'entraînement devraient être prise en compte avant toute décision de donner du fer.

Chez les athlètes présentant un taux de ferritine abaissé sans anémie, il n'y a pas de certitude qu'une supplémentation en fer accroisse la performance sportive, excepté si la carence en fer est réellement établie par la détermination des concentrations de sTfR qui permettra de légitimer l'administration de fer.

III. 2. 4. Quels marqueurs pour initier une supplémentation :

Le dilemme se pose quand la ferritine est utilisée pour évaluer les réserves en fer chez un individu qui est considéré comme carencé en fer, non anémique, et ne performe pas au maximum de ses capacités. Quelle est la valeur de la ferritine considérée comme permettant une performance optimale sans avoir besoin d'une supplémentation en fer?

a) Sur la base des niveaux de ferritine: (13)(72)(64)

De nombreux cliniciens utilisent le taux de ferritine pour déterminer la nécessité d'une supplémentation en fer chez les athlètes. Une enquête réalisée dans 26 centres médicaux-sportifs Allemand qui s'occupent d'athlètes de haut niveau de différentes disciplines, a révélé qu'environ 80% des centres utilisent le taux de ferritine sérique pour le diagnostic de la carence en fer chez les athlètes. Toutefois, le taux de ferritine sérique à partir duquel la supplémentation en fer est initiée diffère selon le centre.

- **Inférieure à 12µg/L**

Un taux de ferritine inférieur ou égal à 12 µg/L est corrélé avec des stocks de fer complètement épuisés. Toutefois, des recherches ont indiqué que des valeurs de ferritine aussi basse que chez des athlètes non anémiques peuvent ne pas modifier les performances. (119)

Bien qu'un taux de ferritine sérique de 12 µg/l soit un indicateur très spécifique de la carence en fer, ce seuil combine une spécificité élevée (98%) avec une faible sensibilité (25%) et une valeur prédictive positive modérée (75%).(125)

- **Entre 16 et 20µg/L**

Diverses études suggèrent que les taux de ferritine de 16 à 20 µg/l peuvent être des valeurs appropriées pour engager une supplémentation en fer. Le magazine RUNNER'S WORLD a publié en 2006 des rapports indiquant qu'un niveau de ferritine en dessous de 20 µg/L altère les performances. Ce magazine est une référence mondiale de la course à pied. Les athlètes et entraîneurs sont donc sensibilisés à ce sujet. (99)

- **Entre 20 à 35µg/L**

Mast et al (125) ont montré que, pour le déficit de stockage du fer, un taux de ferritine sérique de 30 µg/L avait une sensibilité de 92%, une spécificité de 98%, et une valeur prédictive positive de 92%. Une concentration de ferritine sérique de **30 µg/L** semble donc être un indicateur raisonnable de la carence en fer et pourrait être utilisé comme limite appropriée dans la population athlétique féminine.

Des expérimentations avec des coureurs de longue distance recommandent l'institution d'une supplémentation en fer pour tous les athlètes ayant un taux sérique de ferritine < 35 µg/L. Une indication objective existe pour des valeurs de ferritine de 35 µg/L comme limite inférieure de la normale basée sur des études d'absorption au ⁵⁹Fe. Nielsen et Nachtigall indiquent que 42% des 26 centres sportifs interrogés en Allemagne recommandent une supplémentation pour les athlètes masculins au taux de ferritine sérique supérieur à 30 µg/l et 49% recommandent une supplémentation pour les athlètes féminines à des niveaux de ferritine supérieurs à 26 µg/l.

- **Inférieure à 60µg/L**

Une régulation positive du taux d'absorption du fer a été trouvée chez les personnes ayant des valeurs de ferritine allant jusqu'à 60 µg/L. La détermination du taux de ferritine sérique doit être répétée une ou deux fois par an et la supplémentation devrait viser à rétablir le taux de ferritine sérique à une valeur cible d'environ 60 µg/L.

b) Sur la base des niveaux de sTfR :

Le statut en fer de 170 coureurs a été étudié, hommes et femmes amateurs participant au marathon de Zürich. La carence en fer a été définie soit comme une ferritine plasmatique de concentration **PF<15 µg/l** (carence martiale) ou un indice **sTfR: log (PF)> 4,5** (carence en fer fonctionnelle). Parmi les sujets appauvris en fer, seuls les sujets avec sTfR élevée ont augmenté leur performance après la supplémentation en fer.(51)

c) Sur la base de critères cliniques:

Les athlètes à risque de carence en fer comprennent tous les coureurs féminins et masculins de moyenne et longue distance, ainsi que tous les athlètes féminines des disciplines mixtes (sports d'équipe) et les adolescents suivant un programme d'entraînement quotidien (sports études).

La découverte d'une carence martiale peut être fortuite, mais elle est plus souvent suspectée chez une sportive :

- asthénique, aux téguments décolorés,
- s'entraînant avec difficulté, mais plusieurs heures par jour,
- incapable de progresser, avec même parfois une diminution des performances,
- présentant des règles abondantes et/ou prolongées, porteuse de stérilet
- végétarienne...

Ces critères peuvent orienter le conseil du pharmacien vers un complément alimentaire contenant une quantité modérée de fer (voir partie 5) mais ne suffiront pas à l'initiation d'une réelle thérapie ferreuse qui devra nécessairement reposer sur des arguments biologiques. Des anecdotes rapportant que la supplémentation en fer réduit ou empêche les crampes dans les jambes chez les cyclistes ne doivent surtout pas être prise comme base pour une supplémentation.(126)

Conclusion :

Il paraît discutable de supplémenter en fer les sujets aux valeurs d'hémoglobine normale. Selon Chatard et al (28), dans des conditions normales d'entraînement, si le taux de ferritine est au-dessus de 20 à 30 µg/L et la saturation de la transferrine au-dessus de 16% de fer, les suppléments ne sont pas nécessaires.

Diverses études ont utilisé au cours de la dernière décennie des valeurs de ferritine égal à 20 ou à 35µg/L à la fois comme un niveau adéquat pour le maintien de la ferritine et une base de référence à partir de laquelle la supplémentation est suggérée. **Nielsen et Nachtigall** (99) recommandent une supplémentation lorsque le niveau est inférieur à 35 µg/L avec la poursuite d'une valeur cible de 60 µg/L. La ferritine et une formule sanguine restent la méthode la plus rentable de screening des athlètes pour la carence en fer mais il est indispensable de tenir compte du taux de sTfR afin de s'assurer de l'intérêt et du réel bénéfice de la supplémentation.(127)

III. 3. Fer et dopage(1)

III. 3. 1. Histoires du dopage autour du fer (1)

1937 : pharmacie

Le comte René de Grauwe, pharmacien, commercialise dès 1923, la spécialité « Fer Bravais » (monographie Vidal 1937) en tant que booster de globules rouges et d'hémoglobine.

1943 : publicité parue dans l'Almanach Hachette

« Déjà nos ancêtres savaient qu'en mettant des clous à rouiller dans une pomme on obtient un puissant anti-anémique. Mais la science du XXème siècle a mis au point le « fer-aliment » naturel et digestible, concentré dans les célèbres pilules Pink, véritable donneur de sang qui stimule l'organisme à tel point qu'il arrive à tirer de vos aliments 3 à 5 fois plus de force : force musculaire, force nerveuse, force osseuse ! 2 pilules Pink par repas fournissent à l'organisme autant de « fer-aliment » qu'une livre d'épinards ! »

1976 : tennis

Chris Evert-Lloyd n°1 mondial du tennis féminin : « comme d'habitude je suis épuisé, cela n'est pas nouveau. Je prends des pastilles de fer car ma tension a baissé »

1986 : cyclisme

Laurent Fignon après une défaillance dans le Tour du Dauphiné : « une analyse a révélé que je n'avais plus assez de fer dans le sang. En conséquence je ne fixais plus l'oxygène dans le muscle d'où des problèmes rapides avec l'acide lactique. Je me rééquilibre depuis en mangeant du fer. J'en ressens déjà les heureux effets. »

1989 : cyclisme

Greg Lemond avait pris pendant deux mois des cachets contenant du fer après qu'une analyse de sang eu démontré un très faible taux de fer avant le tour d'Italie. Cependant, après une nouvelle ascension décevante dans le Tour, il se dit qu'il n'avait plus rien à perdre : « ce n'était pas normal, je n'arrivais même pas à donner un effort. Je manquais d'oxygène. Alors, nous avons fait trois injections de fer et, dès la première, j'ai commencé à me sentir mieux. Je retrouvais enfin de la puissance. »

1992 : athlétisme

Le Dr Jacques Pruvost, médecin fédéral national : « l'entraînement intense et répété peut entraîner une diminution de la concentration sanguine en hémoglobine et des réserves de fer chez les spécialistes de demi-fond. Le traitement est d'abord diététique et peut aussi consister à prescrire du fer par voie orale pendant plusieurs mois sous surveillance biologique régulière, à mieux respecter les cycles d'entraînement et à envisager dans la saison des périodes de repos relatif. Cependant, les résultats de ce traitement ne sont pas immédiats [...] aussi certains médecins n'hésitent pas à recourir à une injection intramusculaire de fer. On peut malheureusement penser à tort que ce traitement peut-être utilisé préventivement ou peut optimiser les performances chez un sportif non carencé. Forts de ces arguments, la baisse des charges d'entraînements en période de carence a disparu et certains athlètes n'hésitent pas à se faire piquer pratiquement toutes les semaines à titre préventif sans même connaître les résultats de leur formule sanguine [...]voilà comment un produit a priori anodin, prescrit quotidiennement par les médecins chez les sportifs peut faire l'objet d'un détournement thérapeutique à des fins que l'on peut qualifier de dopage et devenir dangereux pour la santé des athlètes. »

1996 : VTT

Témoignage du cycliste Jérôme Chiotti sur sa « préparation médicamenteuse » pour les championnats du monde de VTT qu'il va remporter haut la main et dont le cocktail classique (fer, EPO, acide folique, vitamine B12) va jouer un rôle prépondérant : « j'avais entamé ma préparation médicale pratiquement 1 mois avant, à me bourrer de tout ce que proposait le marché. A J-4 semaines : injection d'EPO (Eprex 2000), trois jours par semaine. A l'EPO, j'ajoutai une injection hebdomadaire de fer et de vitamine B12, mais aussi une ampoule de 2mL d'acide folique... »

1999 : cyclisme

Les commentaires d'Armand Mégret, médecin fédéral national du cyclisme : « plus de 60% des coureurs professionnels souffrent de perturbations biologiques, en majorité des anomalies d'excès de fer dans le sang dues à des prises incontrôlées en grande quantité. Ce n'est certes pas un produit interdit, mais pris à très hautes doses, n'importe comment et sans aucun contrôle, il devient dangereux. La prise conjointe de fer et d'EPO participe à développer les globules rouges qui permettent le prolongement de l'effort. Ces coureurs-là souffrent d'hémochromatose. Il a fallu mettre certains coureurs professionnels sous saignées. C'est-à-dire que chaque semaine ils se rendent dans un laboratoire pour se faire prélever un demi-litre de sang. C'est dire l'importance du problème. » A propos des taux de ferritine très élevés chez des coureurs français : « je le dis clairement, il y a non-assistance à personne en danger [...] »

Dr Alain Garnier, responsable de la commission nutrition au comité d'organisation des jeux olympiques d'Albertville 1992 et responsable du groupe de suivi du conseil de l'Europe et de la cellule antidopage au ministère de la jeunesse et des sport en 1998 : « avec des doses ou des modes d'administration non conformes, des produits anodins peuvent avoir des conséquences très importantes sur la santé. C'est l'exemple du fer injecté en intramusculaire ou par voie veineuse. En l'administrant de cette manière plutôt que par voie orale, on court-circuite les processus naturels de régulation mis en place par l'organisme : et là, on est déjà dans le dopage »

III. 3. 2. Méthodes de dopage basées sur le métabolisme du fer :

- Augmenter la capacité respiratoire du sang.
- Multiplier la richesse des hématies en hémoglobine.
- Activer les échanges d'oxygène au niveau tissulaire.
- Booster les effets de l'érythropoïétine en associant le fer avec cette dernière mais aussi à l'acide folique et à la vitamine B12.
- Stimuler la force, l'endurance, la résistance à la fatigue.

Toutes les méthodes permettant d'accroître les capacités de l'organisme à extraire l'oxygène et le transporter jusqu'aux muscles sont susceptibles d'améliorer les performances dans les sports d'endurance. Certains athlètes prennent des suppléments de fer afin d'optimiser l'effet de l'EPO, une pratique dangereuse et contraire à l'éthique. Historiquement, un des premiers moyens utilisé est l'autotransfusion de sang.

a) L'autotransfusion :

Le dopage au sang classique consiste à prélever du sang huit à douze semaines avant l'objectif sportif. Pendant la période qui suit, l'athlète continue à s'entraîner tandis que le corps fabrique de nouveaux globules rouges. Quelques jours avant la compétition, les érythrocytes sont lentement réintroduits par voie veineuse. Cette technique a été mise au point en 1972 par le professeur B. Ekblom de l'institut de physiologie de la performance sportive à Stockholm.

Au total, l'athlète se retrouve pour une quinzaine de jours avec un surplus de globules rouges et d'oxygène, entraînant une élévation de l'hématocrite de l'ordre de 20% et une augmentation de la concentration en hémoglobine de l'ordre de 4g/100mL. Cette pratique est très difficilement décelable.

Si l'autotransfusion a été la star des années 70, une autre technique destinée à améliorer l'oxygénation de l'organisme fait son apparition.

b) L'érythropoïétine :

L'EPO est une hormone normalement fabriquée par les reins qui possèdent un mécanisme très sensible leur permettant de contrôler en permanence le taux d'hémoglobine ainsi que sa teneur en oxygène. L'EPO stimule la moelle osseuse pour la production érythrocytaire. Fabriquée par le corps humain ou en laboratoire, son action est identique : elle provoque une augmentation de l'hématocrite autorisant un transport d'oxygène plus important vers les muscles.

En 1987, alors qu'elle vient tout juste d'être synthétisée par génie génétique, l'EPO apparaît dans le milieu du sport de haut-niveau. Le médecin suédois, Bjorn Ekblom, fut un des premiers scientifiques à prouver l'efficacité de l'EPO. Après 6 semaines de traitement, l'augmentation de la consommation d'oxygène serait de 8% et l'amélioration de la performance de 16%. L'administration d'EPO implique d'être toujours associée à la prise de fer.

c) Toxicité d'une hausse trop importante de l'hématocrite :(43)

Les risques sont une réaction de destruction des hématies, la survenue d'infections et un accroissement de la viscosité sanguine. Accroître la masse sanguine, c'est imposer une surcharge au système cardiovasculaire. Plus l'hématocrite augmente, plus le sang devient épais.

Au-delà de 55%, le sang coagule plus rapidement et majore les risques de collapsus et d'embolies pulmonaires. On remarque que les sportifs d'endurance ont souvent de façon naturelle des hématocrites élevés en raison des pertes d'eau enregistrées au cours d'effort prolongé. Un cycliste de haut niveau commençant une épreuve avec un hématocrite de 43% la terminera à 55% en raison de la perte de fluide si la température extérieure est de 25 à 30°C. Si le même cycliste utilise de l'EPO, il commencera probablement la course avec un taux d'hématocrite de 52 à 58% et ce dernier atteindra les 60% lorsqu'il franchira la ligne. Au début des années 90, environ 20 coureurs professionnels sont mystérieusement décédés en l'espace d'un an et demi. Les autopsies relevaient à chaque fois une grande viscosité du sang et la formation de caillots obstruant les artères.

Un risque supplémentaire est que l'EPO peut être administré en dehors de tout milieu médicalisé sans encadrement compétent et comme son utilisation doit être couplée avec celle du fer, les doses sont données de manière empirique et de nombreux cas de surdosage en fer ont été détectés. (128)

d) réglementation :

2013: liste Agence Mondiale Antidopage reconnué par le Comité Internatinal Olympique (CIO) et l'Union International de Cyclisme (UCI) (129)

Le fer n'est prohibé par aucune réglementation internationale et ce depuis le début de la lutte antidopage en 1965. L'agence mondiale antidopage édicte et publie au plan international, la seule liste faisant désormais référence pour l'ensemble du mouvement sportif. Le fer ne figure pas dans la nomenclature des substances et méthodes interdites par l'AMA. A partir de 1999, la réglementation olympique introduit l'expression « transporteurs artificiels d'oxygène ». Le fer médicamenteux répondant à cette définition pourrait donc d'être inclus dans la liste notamment en fonction de la voie d'administration (IM, IV) d'autant plus que sur le front du dopage, il est abondamment consommé par les sportifs d'endurance dans un but de performance alors que les effets délétères sont loin d'être anecdotiques.

e) Ethique et prévention du dopage :

La Société Française de Nutrition du Sport récuse formellement l'allégation selon laquelle il est plus facile de s'alimenter avec des suppléments dont les contenus sont mieux évalués que les aliments courants. Une alimentation équilibrée et diversifiée par les aliments courants est le premier impératif pour tout sportif.

Pour promouvoir leurs produits, les producteurs redoublent d'ingéniosité dans les allégations pourtant encadrées en faisant souvent référence à des études scientifiques peu fiables, aux résultats exprimés dans un langage très imagé.

La démarche à suivre est celle de l'evidence based medicine, recommandée par l'AFSSA pour les produits diététiques. Des effets significatifs doivent être démontrés sur des indicateurs de santé et des performances, par des études scientifiques rigoureuses, en double aveugle, sans biais méthodologique, accompagnées d'études toxicologiques démontrant l'absence d'effets secondaires à court, moyen et long termes. Finalement, on se rapproche de la démarche de mise sur le marché des médicaments (procédure d'AMM). Elle est très exigeante mais elle devrait garantir au consommateur innocuité et intérêt nutritionnel des produits sur le marché, sans risque de dérive vers des conduites de tricherie et de réussite à tout prix.

Partie 4 : surcharges en fer et risques de toxicité

Le fer est très toxique quand il n'est pas maintenu dans les cellules ou lié à des protéines. Le danger du fer libre est dû à sa capacité à générer des radicaux libres. Ces espèces hautement réactives de l'oxygène peuvent interagir rapidement et avec une forte affinité avec presque chaque molécule des cellules vivantes. Le fer peut réagir directement avec les acides gras insaturés et donc provoquer la mort cellulaire. En raison de ces effets délétères, le fer est suspecté pour jouer un rôle important dans la carcinogenèse, la pathogenèse de l'athérosclérose, et des désordres neurodégénératifs. (130)

IV. 1. Rôle pro-oxydant et générateur de Radicaux Libres (RL) :

La toxicité du fer est en grande partie basée sur les réactions chimiques de Fenton et Haber-Weiss (fig. 1A), où des quantités catalytiques de fer sont suffisantes pour produire des radicaux hydroxyles, de superoxyde et le peroxyde d'hydrogène, collectivement connue sous le nom d'intermédiaire réactifs de l'oxygène (ROI). Les ROIs sont des sous-produits inévitables de la respiration aérobie et émerge par la réduction incomplète du dioxygène dans les mitochondries.

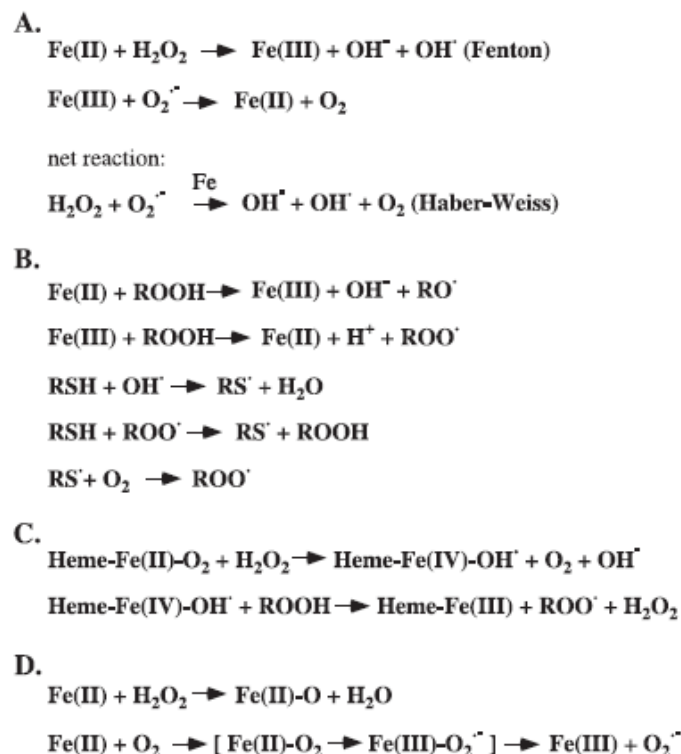


Figure 27. (131)

(A) génération du radical hydroxyl via la réaction de Fenton catalysée par le fer; la réaction d'Haber-Weiss est aussi indiquée

(B) génération de radicaux organiques catalysée par le fer

(C) génération de radicaux de l'oxygène catalysée par l'hème par l'intermédiaire de l'oxoferryl

(D) interaction directe du fer avec l'oxygène

Dans ce milieu, le fer a un potentiel d'oxydoréduction qui catalyse non seulement la production de radicaux hydroxyles, mais aussi des espèces organiques réactives, tels que peroxyde, alkoxy, thiyl, ou radicaux thiyl-peroxy (Fig. 1B). Le fer héminique peut également catalyser la formation de radicaux, via la formation d'intermédiaires oxoferryl (Fig. 1C). Enfin, le fer ferreux peut également contribuer en tant que réactif, plutôt que comme un catalyseur, à la génération de radicaux libres par une interaction directe avec l'oxygène, par l'intermédiaire du fer ferryl ou perferryl (Fig. 1D).

Des réserves en fer élevées sont associées au stress oxydatif et endommagent l'ADN. (132)

le FLNT : (10)

Dans les conditions physiologiques, le fer extracellulaire est exclusivement lié à la transferrine alors incapable de s'engager dans les réactions de Fenton/Haber-Weiss. Chez les individus sains, seulement 30% de la transferrine circulante se lie au fer. Dès que la saturation de la transferrine dépasse 45% on retrouve du fer circulant dans le sérum. Le fer non lié à la transferrine ou FNLT sera finalement internalisé par des mécanismes mal définis, ce qui entraîne des lésions tissulaires. Le foie capte très avidement le FNLT sans régulation, même lorsque la cellule est surchargée en fer.

Lorsque le taux de saturation de la transferrine dépasse 75%, apparaît une composante spéciale du fer non liée à la transferrine, appelée « labile plasma iron » (LPI). Le LPI semble correspondre à la fraction toxique du FNLT. L'expansion du LPI dans les cellules humaines est corrélée avec le stress oxydatif.

La liaison du fer à des protéines n'apporte qu'une protection relative. Une fois saturée en fer, les protéines ne sont plus protectrices. Toute situation d'hémolyse ou de saignement est donc associée à une libération plasmatique ou tissulaire de complexes de fer pro-oxydants.

IV. 2. L'hémochromatose :(133)

L'hémochromatose, qui touche environ une personne sur 250 d'origine nord-européenne, est une maladie génétique dans laquelle les individus absorbent le fer de façon très efficace. Des apports en fer non justifiés augmentent le risque d'induire une hémochromatose chez des individus homozygotes pour le très répandu allèle C282Y du gène HFE. Ce polymorphisme courant peut être trouvé dans la population d'ascendance Nord européenne chez environ 1% des individus et environ 10% seraient hétérozygotes. Cependant, la prévalence de l'hémochromatose héréditaire a été estimée à 1/400, ce qui est inférieure à la fréquence calculée et observée de l'homozygotie C282Y. Les polymorphismes du gène HFE ont une pénétrance incomplète, et les facteurs qui causent l'hémochromatose chez les homozygotes C282Y comprennent les apports diététiques en fer. Les athlètes hétérozygotes pour l'un des polymorphismes du gène HFE ont montré une tendance à la concentration hépatique en fer plus élevée.

La supplémentation en fer peut accélérer les effets de l'hémochromatose qui n'est souvent pas diagnostiquée avant que des réserves en fer excessive n'aient déjà endommagé un organe. Cela doit être pris en compte lors de la supplémentation en fer chez les athlètes ; alors que la pratique actuelle chez les athlètes d'élite semble être en grande partie incontrôlée.

IV. 3. Les surcharges en fer chez le sportif :

IV. 3. 1. chez les athlètes amateurs :

Il existe peu de données sur l'excès de fer parmi les athlètes amateurs. Ainsi, le statut en fer de 170 coureurs a été étudié lors du marathon de Zürich.

Après exclusion des sujets ayant des concentrations élevées de protéine C-réactive, la surcharge en fer a été définie comme une **ferritine > 200 µg/l**. La Ferritine médiane chez les hommes était de 104 µg/l, et la limite supérieure de 628 µg/l. Une surcharge en fer a été trouvée chez 15% des hommes, mais seulement 4,7% des femmes. Les suppléments en fer sont largement utilisés par les athlètes pour augmenter les performances, ces résultats indiquent qu'un excès de fer peut être commun chez les coureurs amateurs masculins.(51)

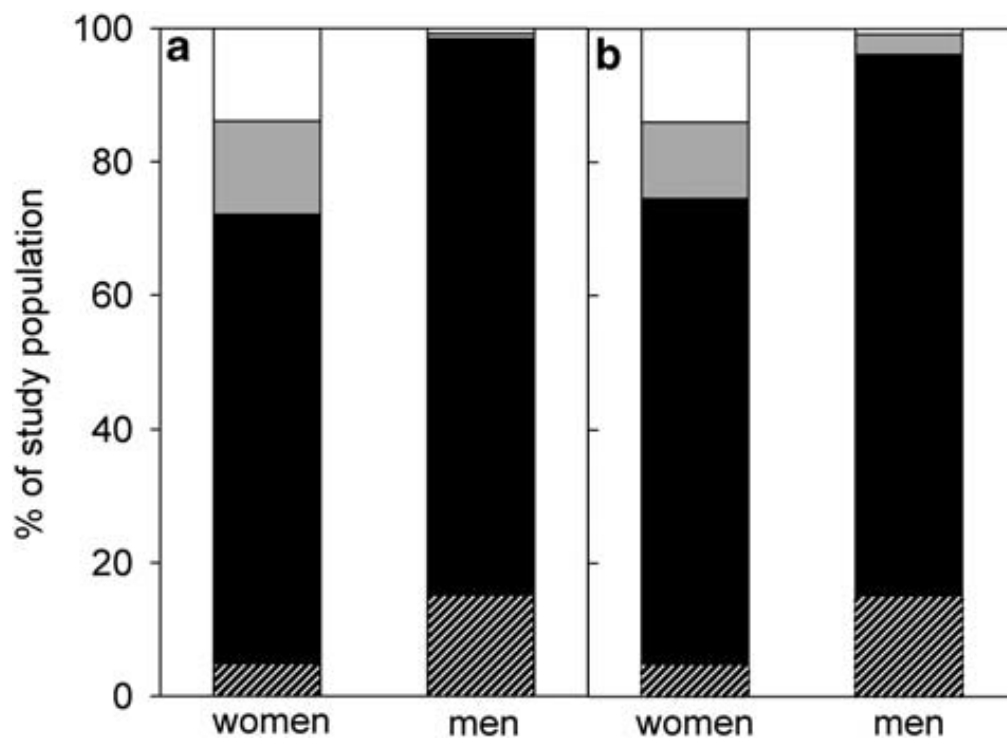


Figure 28. Prévalence de la surcharge en fer (rayé) chez 127 hommes et 43 femmes athlètes. La surcharge en fer est définie par $PF > 200 \mu\text{g/L}$.(51)

IV. 3. 2. chez les athlètes professionnelles :

Dans une étude réalisée en 2002 par zotter et al (134) , la ferritine sérique a été mesurée chez 60 hommes sédentaires en bonne santé, 80 cyclistes de route amateurs, 42 mâles skieurs professionnelles, et 88 cyclistes de route professionnels masculins.

Les deux catégories d'athlètes professionnels ont montré des concentrations beaucoup plus élevées de ferritine sérique. Les résultats des cyclistes amateurs étaient comparables à ceux des contrôles sédentaires. Le pourcentage de sujets présentant des concentrations de ferritine sérique supérieures à 350µg/L, était de 2% chez les sédentaires, 0% chez les cyclistes amateurs, 14% chez

les skieurs professionnels, et 30% chez les cyclistes professionnels. Parmi ces derniers, 27% des valeurs de ferritine chez les cyclistes professionnels de la route étaient >430 µg/L. Chez les sujets avec ferritine sérique supérieure à 350µg/L, aucune mutation du gène HFE n'a été détecté, ce qui exclut l'hémochromatose héréditaire.

Les athlètes professionnels d'endurance ont des concentrations de ferritine sérique qui sont 2 à 3 fois plus élevés que ceux des individus sédentaires et des athlètes amateurs. Malheureusement, comme aucune donnée sur une potentielle thérapie par supplémentation en fer n'a été collectée, nous ne pouvons pas tirer un lien direct entre une éventuelle supplémentation en fer et l'élévation de la ferritine sérique. (135)

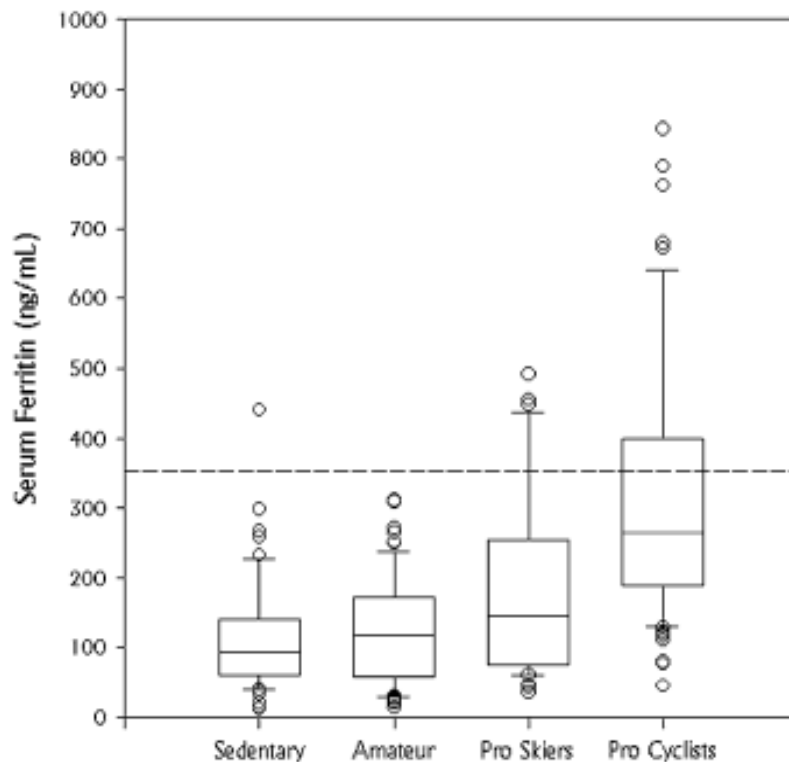


Figure 29. Distribution des valeurs de ferritine sérique chez 60 sédentaires, 80 cyclistes amateurs, 42 skieurs professionnels cross-country, and 88 cyclistes professionnels. La barre horizontale au centre des rectangles indiquent la valeur moyenne de chaque catégorie. La ligne horizontale en pointillés indique le seuil pour le diagnostic biochimique de la surcharge en fer.(135)

IV. 3. 3. cas du cyclisme :

Deugnier et coll. (126) sont à l'initiative de la première étude longitudinale internationale mesurant la ferritinémie chez 1000 cyclistes professionnels.

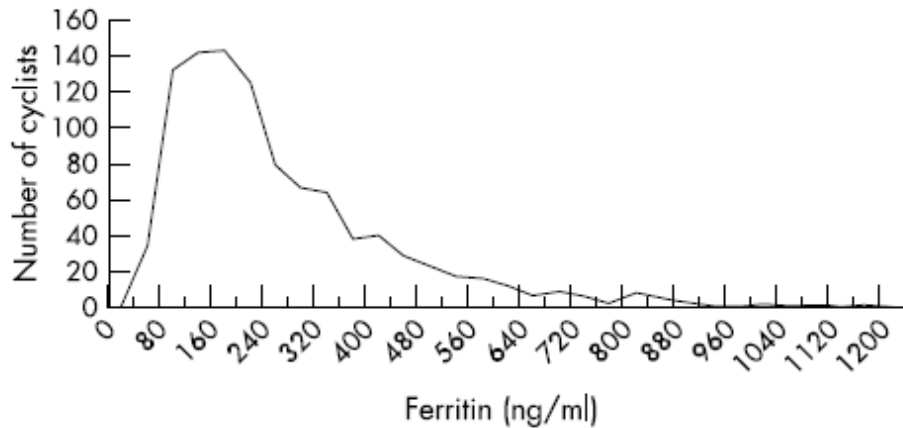


Figure 30. Distribution des valeurs de ferritine sérique chez les cyclistes sur route professionnels en 2002.(126)

Selon les règles de l'UCI, les athlètes ayant des niveaux supérieurs à 500 $\mu\text{g/L}$ sur deux essais consécutifs ont dû consulter un spécialiste. La mutation du gène HFE a été démontrée chez seulement huit coureurs. En outre, les cyclistes interviewés ont rapportés une supplémentation en fer excessive, principalement par administration intraveineuse répétée. Dans le cyclisme professionnel, il y a une utilisation excessive de fer par voie parentérale, liée au dopage sanguin et à des croyances très fortes qui font partie de la culture du cyclisme.

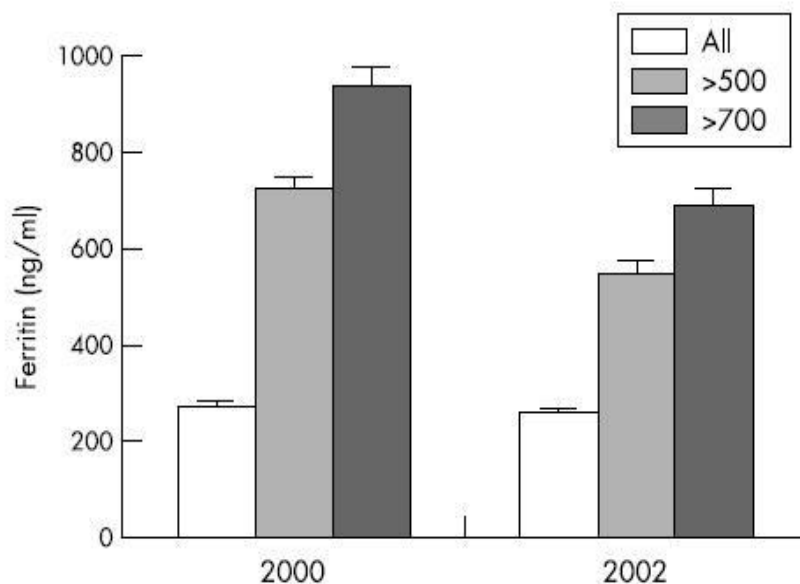


Figure 31. Valeurs moyennes des mêmes cyclistes en 2000 et 2002. “All” indique le groupe des 714 athlètes, “>500” et “>700” indiquent respectivement les sous groupe d’athlètes avec des valeurs au dessus de 500 ng/ml et 700 ng/ml. (134)

La seule façon d'améliorer la situation est de poursuivre la lutte contre le dopage et éduquer les athlètes. L'examen de suivi médical mis en place par l'UCI en 1999 a confirmé des niveaux élevés de ferritine sérique révélés en 1996 dans le cyclisme professionnel sur route. Les résultats

précédemment publiés par la fédération française de cyclisme a montré qu'un tiers des 83 cyclistes français d'élite testé avaient des niveaux de ferritine supérieures à 300 µg/L en 1998. Dans la présente enquête internationale de plus de 1000 athlètes, 45% des coureurs affichaient des valeurs de ferritine supérieures à 300 µg/L et un quart avaient des niveaux de ferritine de plus de 500 µg/L en 1999. La valeur moyenne était de 342 µg/L, ce qui est au-dessus de la limite supérieure de la normale de 300 µg/L couramment utilisée par les scientifiques. Cette situation était tout à fait à l'opposé de celle habituellement observée chez les athlètes entraînés. En général, les taux sériques de ferritine sont plus bas chez les athlètes que chez les personnes sédentaires, et jusqu'à 10% des athlètes masculins sont susceptible d'avoir des réserves de fer insuffisantes. (134)

La carence en fer et l'anémie peut nuire à la performance sportive, et des suppléments de fer sont couramment consommés par les athlètes. Toutefois, la surcharge en fer doit être évitée en raison des possibles effets néfastes pour la santé à long terme.

IV. 4. Surcharges en fer et autres pathologies :

IV. 4. 1. Fer et cancer : (136)

Contrairement à d'autres métaux (arsenic, le chrome ou le nickel), le fer ne possède pas de propriétés cancérogènes intrinsèques, pourtant, la surcharge en fer est clairement associée à un risque élevé pour la carcinogénèse.

La surcharge en fer perturbe l'équilibre redox de la cellule et génère un stress oxydatif chronique capable d'endommager n'importe quelle molécule d'intérêt biologique et peut épuiser les défenses antioxydantes. Cette peroxydation est à l'origine de l'apparition de lésions de la cellule qui peuvent conduire à sa mort ou à sa transformation. On suppose que le stress oxydatif chronique induit par le fer conduit à des mutations dans les gènes de réparation de l'ADN. Une peroxydation lipidique accrue et une fréquence de mutations dans le gène suppresseur de tumeur p53 sont identifiées dans des échantillons de foie sans tumeur de patients atteints d'hémochromatose héréditaire.

L'étude SU.VI.MAX (5287 sujets hommes et femmes de 35 à 60 ans) établit un lien entre une ferritinémie élevée (supérieur à 160µg/L) et un risque accru de cancer chez les femmes seulement, effet attribué au rôle pro-oxydant de ce métal.(137)

a) Hépatocarcinome (138)

Une complication fréquente de l'hémochromatose héréditaire (HH) est le développement du carcinome hépatocellulaire, qui affecte environ 30% des patients ayant des dépôts de fer pathologique dans le parenchyme. D'autres formes de cancer, comprenant l'œsophage, le mélanome de la peau, et la leucémie myéloïde aiguë ont également été mises en corrélation avec l'HH. Le stress oxydatif peut favoriser l'apoptose des hépatocytes et activer les cellules étoilées du foie qui produisent des protéines de la matrice extracellulaire et amorcent ainsi la fibrogenèse.

b) Cancer colorectal (139)

Les données épidémiologiques disponibles suggèrent que l'augmentation des apports alimentaires de fer total ou héminique pourrait être associée à un risque accru de cancer colorectal. Mais la confusion par d'autres facteurs alimentaires et de style de vie est possible. La viande, rouge en particulier, est la source importante de fer héminique et les données épidémiologiques prospectives indiquent toujours un risque accru de cancer colorectal associé à des apports élevés de viande rouge. L'hétérozygotie pour l'hémochromatose héréditaire peut être associée à un risque accru de cancer colorectal.

En résumé, le potentiel du fer comme agent cancérigène semble être principalement lié à sa capacité à promouvoir le stress oxydatif.

IV. 4. 2. Fer et maladies neurodégénératives : (140)

Dans le tissu nerveux, les métaux participent à des processus essentiels comme la formation de la gaine de myéline ou la régulation de la transmission synaptique. Leur concentration est finement régulée et toute carence ou excès peut provoquer des dommages cellulaires et altérer les performances cognitives. Au cours du vieillissement, une accumulation intracérébrale de fer est observée dans des zones spécifiques du cerveau chez l'homme.

Le fer est associé à plusieurs pathologies neurodégénératives tels que la maladie d'Alzheimer, l'ataxie de Friedrich, la maladie de Huntington et la maladie de Parkinson.

a) La maladie de Parkinson :

Une augmentation importante des taux de fer dans la substance noire de cerveaux de patients parkinsoniens est mise en évidence. Un dysfonctionnement des systèmes d'export cellulaire comme la ferroportine dans les neurones dopaminergiques est directement associé à une élévation des taux de fer. Le stress oxydatif induit par le fer, combiné avec des capacités antioxydantes défectueuses, favorise la mort neuronale et la neurodégénérescence.

Des mutations dans les gènes du métabolisme du fer sous-tendent la pathogénie de deux troubles neurodégénératifs rares :

b) L'acéruplasminémie :

Elle résulte d'une mutation de la céruloplasmine, qui conduit à l'inactivation de son activité ferroxidase. Elle est caractérisée par l'accumulation de fer dans le cerveau et dans les organes viscéraux. Les patients présentent une accumulation de fer dans la rétine, le cerveau, le foie et le pancréas entraînant diabète et démence.

c) La neuroferritinopathie :

Elle provient d'une mutation modifiant la chaîne de la L-ferritine et conduisant à une libération de fer inappropriée de la cavité et peut-être une capacité diminuée à capter le fer. Des dépôts anormaux de fer et de ferritine, se trouvent dans les noyaux gris centraux, mais aussi dans le cerveau et le cervelet, provoquant des syndromes variés de troubles du mouvement.

Paradoxalement, le cerveau n'est pas affecté dans l'hémochromatose. De même il n'est pas possible de parvenir à des niveaux élevés de fer dans le cerveau en soumettant des animaux de laboratoire à des régimes enrichis en fer. Cela peut être attribué au fait que l'absorption du fer sanguin est réduite dans les capillaires cérébraux par une régulation négative de l'expression du récepteur de la transferrine associée à la difficulté du fer non lié à la transferrine à traverser la barrière hémato-encéphalique.(141)

IV. 4. 3. Fer et risques cardiovasculaires :

Selon une étude finlandaise dirigée par l'épidémiologiste Jukka Salonen (142), un taux de ferritine dépassant 200µg/L est fortement associé aux maladies cardiovasculaires et à un risque accru d'infarctus du myocarde.

Une hausse de la ferritine sérique est associée avec le risque de développer un syndrome métabolique et un diabète de type 2. En fait, la résistance à l'insuline, connue pour accroître le risque de maladie cardiovasculaire, est très répandue chez les patients surchargés en fer.

En outre, les patients atteints d'hémochromatose héréditaire, présentent une gêne des fonctions vasculaires réversible après déplétion en fer. Une dyslipidémie athérogène est présente chez la plupart des patients atteints de surcharge en fer, en comparaison avec un groupe contrôle de même âge et même sexe.(143)(144)

La consommation quotidienne de viande est connue pour contribuer à un risque accru de diabète de type 2. Or la viande est la principale source de fer héminique et des apports élevés de fer héminique sont associés à un risque accru de maladies cardiovasculaires. Toutefois, il est possible que cela soit dû à d'autres composants de la viande comme les acides gras saturés ou d'autres facteurs de mode de vie associés à la consommation excessive de viande.

IV. 4. 4. Fer et insulino-résistance :

Globalement, les surcharges en fer exposent à un risque métabolique (diabète, hypertension) accru.(145)

a) L'hépatosidérose métabolique ou syndrome d'insulino-résistance associé à une surcharge en fer (**IRHIO**) : (146)

Elle correspond à des patients ayant une surcharge intra-hépatique en fer et un syndrome métabolique. Par ailleurs, la présence d'une hyperferritinémie est corrélée à l'incidence du diabète de type 2 et associée à la présence d'une hypertension, d'une dyslipidémie, de troubles de tolérance glucidiques et d'un syndrome métabolique.

Toutefois, l'hyperferritinémie n'est pas nécessairement synonyme de surcharge en fer et pourrait

être un simple marqueur de l'insulinorésistance.

b) Mécanisme de l'insulinorésistance associée aux surcharges en fer :

L'excès de fer dans les hépatocytes reflète généralement un excès de fer circulatoire et favorise une toxicité cellulaire. (147) L'insuline est libérée par les cellules β -pancréatiques qui sont extrêmement sensible au stress oxydant induit par le fer. La surcharge en fer perturbe l'extraction hépatique de l'insuline, ainsi un hyperinsulinisme responsable d'une désensibilisation des récepteurs conduit à l'insulinorésistance. L'insulinorésistance pourrait activer un certain nombre de cytokines pro-inflammatoires, ainsi que la transcription macrophagique du gène de la ferritine.

A l'inverse, les réserves en fer basses observées chez les végétariens s'accompagnent d'une meilleure insulinosensibilité, que rejoignent les consommateurs de viande après saignée. La déplétion en fer permet une augmentation des récepteurs à l'insuline et par conséquent de l'absorption du Glucose. (148)

L'induction de carence en fer chez des sujets intolérants aux glucides a amélioré la sensibilité à l'insuline. Une étude d'intervention chez les diabétiques de type 2 avec des taux de ferritine élevés a démontré que l'élimination du fer par la saignée, qui entraîne une réduction de 50% des concentrations de ferritine sérique, améliore la glycémie, la sensibilité à l'insuline et les fonctions vasculaires. D'autres études in vivo ont démontré que l'épuisement des réserves de fer intra-hépatique est efficace dans l'amélioration de l'insulinorésistance chez les personnes atteintes de sidérose et de syndrome métabolique. (149)

c) stéatose hépatique non alcoolique ou NASH :(150)

La surcharge en fer a également été proposée pour contribuer au développement de la stéatose hépatique non alcoolique. La surcharge en fer hépatique induit des lésions hépatiques et une résistance à l'insuline par induction de dysfonction mitochondriale, augmentation de la peroxydation des lipides, et une augmentation du stress dans le réticulum endoplasmique.

IV. 4. 5. Fer et toxicité sur le système immunitaire :

Un autre effet nuisible à la santé de la surcharge en fer est le risque accru aux infections: les micro-organismes utilisent le fer pour leurs fonctions métaboliques et un excès de fer libre facilite la croissance de la cellule bactérienne.

Les résultats d'études animales suggèrent que la surcharge en fer porte atteinte à certains aspects de la fonction immunitaire, les mécanismes de défense normaux pourraient être altérés.

Il n'est cependant pas établi que la supplémentation en fer augmente le risque de maladies infectieuses. La plupart des études ont été menées dans des pays en développement où de multiples carences en éléments nutritifs co-existent et qui peuvent aussi affecter la résistance à l'infection. Il semble cependant que la supplémentation en fer puisse diminuer la résistance aux infections chez les enfants, et notamment augmenter le risque de diarrhée. La supplémentation en fer peut également avoir des effets néfastes dans les populations séropositives pour le VIH.(151)

Les athlètes sont susceptibles de prendre des médicaments et des suppléments pour optimiser leur performance, même si l'avantage n'en est pas démontré. Dans le cas de la supplémentation en fer, les preuves actuelles soutiennent l'administration de fer seulement chez les personnes ayant une carence en fer sans équivoque. Un avis médical doit donc rester indispensable. D'autres stratégies, comme la prévention nutritionnelle, peuvent être mises en place.

Dans les cas où les besoins journaliers en fer ne sont pas couverts par une alimentation variée, le corps ne peut pas produire cet oligoélément et se retrouve en état de carence. Le sport pratiqué avec assiduité et intensité peut rendre nécessaire un apport alimentaire en fer supérieure aux quantités couramment consommées.

Une bonne connaissance des aliments riches en fer est une base solide pour prévenir le risque de déficit. De plus, il semble pertinent de rappeler aux athlètes les règles hygiéno-diététiques permettant une meilleure absorption du fer alimentaire ; en tenant compte de la biodisponibilité, des associations bénéfiques ou délétères, et du moment de la consommation.

Si l'organisme est autonome pour gérer ses apports en fonction de l'état de ses réserves et des besoins de l'hématopoïèse, le facteur nutritionnel occupe par contre une place prépondérante dans les milieux sportifs et peut jouer un rôle délétère sur le niveau de performance en cas de régimes déséquilibrés.

Partie 5 : Correction des déficits : conseils adaptés à l'officine

CHAPITRE V. 1. Les sources d'apport alimentaire de fer

Pour faire face à ses besoins en fer, l'organisme doit en puiser la quantité nécessaire dans l'alimentation. Le fer est présent en quantité variable dans de nombreux aliments mais seule une petite fraction du fer alimentaire est réellement absorbée et utilisable. Elle dépend de la nature du fer retrouvé dans les aliments (héminique ou non héminique), de la composition du repas et de son contenu en activateur et inhibiteur de l'absorption. Les apports nutritionnels conseillés doivent intégrer les coefficients d'absorption et les multiples facteurs qui influencent cette dernière.

V. 1. 1. les Apports Journaliers Recommandés :

Les **AJR** pour le fer varient dans de larges proportions selon l'âge et le sexe. Les AJR pour les femmes en âge de procréer sont de **18mg/j** et augmente à **33mg/j** pour une femme végétarienne. Pour une femme enceinte, les AJR sont de **27mg/j**. Les AJR pour les hommes sont de **8mg/j** et augmente à **14mg/j** pour les végétariens. Les garçons âgés de 4 à 8 ans et de 14 à 18ans requièrent respectivement **10** et **11mg/j**.(5)

Un apport alimentaire suffisant est essentiel au cours de période d'entraînement intense. Une consommation insuffisante de Fer et un statut sous-optimal en Fer ont été précédemment rapporté chez le personnel militaire féminin. Des études concernant les recrues féminines des Forces de défense israéliennes rapportent des apports moyens en Fer de 15 mg/j, ce qui correspond à seulement 83% des AJR. (152)(153)

En France, l'apport moyen de fer est estimé à 14,9 mg/j chez les hommes et 11,5 mg/j chez les femmes. La prévalence d'inadéquation d'apports est quasi nulle chez les hommes, mais particulièrement élevée chez les femmes de 15 à 54 ans : 67,1-74,9%. Les femmes de 15 à 54 ans sont par conséquent considérées comme à risque d'insuffisance d'apports. Chez les végétariens, même si les apports en fer total sont relativement proches de ceux de la population générale (médiane de 12,5 à 22,5 mg/j selon le régime alimentaire pour les hommes, et 11,2 à 16,9mg/j pour les femmes), la majorité de ces apports provient de produits végétaux et la part de fer héminique est très faible (<0,5%).

Les minéraux sont apportés en quantité suffisante par une alimentation équilibrée et diversifiée par les aliments courants en particulier fruits et légumes, produits laitiers et céréaliers, viandes et poissons. Le fer est apporté par l'alimentation, en moyenne 12mg de fer pour 8,36MJ (2000kcal), avec une disponibilité très variable. (40)

L'exclusion d'un groupe d'aliments n'est en aucun cas justifiée, sauf avis médical circonstancié (allergies, intolérances, anaphylaxie induite par l'alimentation).

L'alimentation du sportif a pour objectif principal de répondre au plus près aux besoins propres des sportifs évalués par les ANC. Les pharmaciens peuvent réaliser un bilan alimentaire et un conseil nutritionnel adapté au sportif. Une alimentation adaptée doit couvrir les besoins des sportifs, promouvoir leur santé, éviter la contre-performance et prévenir les conduites dopantes. De bons comportements hygiéno-diététiques participent à une bonne performance, dans le respect de l'éthique et de l'esprit sportifs.

Il est démontré que l'insuffisance d'apports énergétiques et en certains nutriments, plus fréquemment observée dans certaines catégories de sport peut conduire à une déficience ou à une carence biologique. Elle peut avoir des effets délétères sur la santé et la performance.(154)

V. 1. 2. la teneur en fer des aliments :(155)



Figure 32. Les aliments riches en fer. (155)

Les aliments les plus riches en fer total sont les épices et plantes aromatiques (thym, curry, coriandre, cannelle...), les aliments à base de chocolat, les abats, et les mollusques, notamment les clams (13,1mg/100 g), bigorneaux (13 mg/100 g), et moules (10,2 mg/100 g). Pour une liste de valeurs exhaustives on peut se reporter à la table Ciquel du site de l'ANSES.(156)

Le fer héminique est contenu en quantité importante dans la viande rouge (2 à 5 mg/100 g) mais surtout le foie (10 à 15 mg/100 g).

Le fer non héminique d'origine animale peut être trouvé dans les oeufs (7 mg/100 g).

Quant aux végétaux, les concentrations peuvent aller de 10 mg/100 g dans certaines graines (haricots) à 1 à 1,2 mg/100 g dans les feuilles et les herbacées, moins encore pour les fruits (0,4 à 1 mg/100 g). Certaines noix peuvent contenir 3 mg/100 g de fer. (157)

V. 1. 3. biodisponibilité et coefficient d'absorption du fer alimentaire :(157)

Le coefficient d'absorption du fer observé pour un aliment donné doit être ramené à la quantité de fer non héminique échangeable contenu pour cet aliment et non pas à la quantité de fer qu'il contient. Le problème essentiel provient de la grande difficulté à absorber ce métal quand il n'est pas sous forme héminique, c'est-à-dire lié à une globine (hémoglobine ou myoglobine).

Le coefficient d'absorption du fer héminique est de l'ordre de 25%.

Le coefficient d'absorption du fer non héminique est de l'ordre de 5%, variant entre 2 et 20%. Le contenu en fer des aliments doit être considéré sur le plan nutritionnel de manière différente suivant que son origine est végétale ou animale. Très schématiquement, environ 10 % du fer contenu dans l'alimentation est absorbé avec des différences très importantes pour la viande rouge (10 à 15 %) et pour les végétaux (3 à 5 %).

V. 1. 4. Conseils nutritionnels : (9)

Certaines substances contenues dans les aliments agissent comme activateurs, d'autres comme inhibiteurs de l'absorption du fer. Leur rôle est déterminant pour l'absorption du fer non héminique, modeste pour le fer héminique :

a) les activateurs :

- **l'acide ascorbique**

Il est le plus puissant facilitateur connu de l'absorption du fer non héminique, vraisemblablement par le jeu de 2 mécanismes : en réduisant le fer non héminique en fer héminique et en prévenant sa chélation par les phytates. La vitamine C peut ainsi doubler l'assimilation du fer chez les personnes qui présentent une carence martiale.

Il n'y a pas de limite à son action, mais au-delà de 100 mg d'acide ascorbique dans un repas, son effet est moins prononcé. L'acide ascorbique facilite l'absorption du fer par formation d'un chélate de fer soluble à pH bas, qui reste soluble au pH de l'intestin grêle. L'absorption du fer d'un repas peut être multipliée par trois lorsqu'il est consommé simultanément avec 100 ml de jus d'orange et par sept avec un jus de papaye. D'autres acides, tels que l'acide citrique et l'acide malique ont également un effet activateur sur l'absorption du fer non héminique.

- **Les tissus animaux**

L'effet facilitant de la viande et du poisson met en évidence: l'absorption du fer non héminique est multipliée par 2 ou 3 quand on ajoute au repas des protéines d'origine animale. L'action de 1 gramme de viande est à peu près équivalente à celle de 1 mg d'acide ascorbique. Certaines études impliquent la cystéine comme étant le facteur facilitateur mais le mécanisme exact de cet effet activateur est encore mal connu.(157)

b) les inhibiteurs :

- **Les tannins**

Une seule tasse de thé prise au cours d'un repas peut faire chuter l'absorption du fer de 11 % à 2,5 %. L'absorption du chlorure de fer diminue de 22 à 6 % lorsque les comprimés sont pris en même temps que du thé. Dans un petit déjeuner de type occidental, l'absorption du fer non héminique est réduite d'environ 60 % par la prise du thé. Par contre, le thé sans tannin n'a pas d'action sur l'absorption du fer. L'effet inhibiteur des tannins résulte de la formation de précipités insolubles de tannates de fer. Les tannins sont également présents dans le café, mais son effet inhibiteur est bien moindre que celui du thé. Cet effet pourrait être également lié à la présence d'autres composés polyphénoliques. Les tannins sont aussi largement répandus dans les

végétaux et leur présence pourrait expliquer la faible absorption du fer contenu dans ce type d'aliments.

- **Le rapport calcium/phosphate**

Des études ont mis en évidence la réduction considérable de l'absorption du fer héminique par le jaune d'oeuf. Ce fait a été attribué au vitellin, principal complexe phosphorotéique dans le jaune d'oeuf. Les composés phosphatés contenus dans un repas constitueraient des inhibiteurs de l'absorption du fer par la formation de phosphate ferrique insoluble. Cet effet serait majoré par la présence simultanée de calcium dans le repas ; le fer serait co-précipité par un complexe insoluble calcium-phosphate.

- **Les protéines**

La plupart des études réalisées sont basées sur la modification de la part des protéines dans l'apport énergétique total, celui-ci étant maintenu constant. Il en résulte une grande difficulté d'interprétation, car il est difficile de déterminer si un phénomène observé est dû à la seule modification de l'apport protéique ou à l'augmentation et/ou à la réduction des autres composants. Bien que les pouvoirs facilitateurs de la viande aient été souvent attribués aux protéines (sans que ceci puisse être réellement démontré), des études récentes ont montré que certaines protéines peuvent inhiber l'absorption du fer. Lorsque l'on double la quantité d'albumine de l'œuf dans un repas, l'absorption du fer chute de 2,3 à 1,4 %. A l'inverse, lorsque l'on soustrait cette protéine, l'absorption du fer augmente de 3,8 à 9,6 %. Il a également été mis en évidence un effet inhibiteur des protéines de soja sans que le mécanisme en soit connu.

- **les fibres**

Le rôle des fibres sur l'absorption du fer n'a pas été suffisamment étudié chez l'homme. L'absorption du fer d'un repas contenant du pain complet était plus faible par rapport à un repas contenant du pain blanc. L'absorption du fer est augmentée de 6,1 % pour le repas à faible teneur en fibres lorsque l'on teste deux repas qui ne se différencient que par la composition en fibres. On n'observe pas d'effet particulier avec la pectine et la cellulose alors qu'un effet inhibiteur était retrouvé avec le son.

Les recherches futures sur la biodisponibilité du fer alimentaire vont vraisemblablement mettre en évidence de nombreux autres activateurs et inhibiteurs dont la connaissance permettra de mieux estimer la quantité de fer réellement biodisponible à partir d'un type alimentaire. Ceci est particulièrement important, car en fonction de la présence des substances activatrices et inhibitrices, l'absorption du fer alimentaire peut varier de 1 à 40 % chez des individus ayant des réserves en fer semblables.

Les sécrétions intestinales, biliaires et pancréatiques facilitent l'absorption intestinale du fer mais de nombreux facteurs viennent l'inhiber.

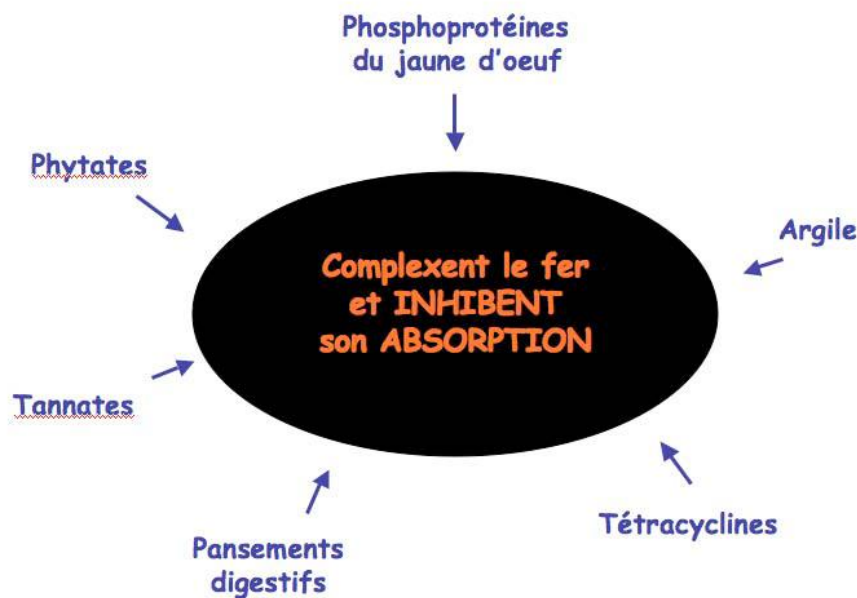


Figure 33. Les facteurs de l'inhibition de l'absorption du fer (tannâtes et phytates des végétaux, carbonates, argiles et pansements digestifs, tétracyclines). (10)

Au total, selon la composition des régimes alimentaires, on peut différencier schématiquement trois niveaux d'absorption :

- Les repas contenant du fer considéré « peu biodisponible » (environ 5 % absorbable) : c'est le cas des types alimentaires avec repas monotone à base de céréales et/ou de racines-tubercules, pauvres en produits d'origine animale et en vitamine C.
- Les repas contenant du fer considéré « relativement biodisponible » (environ 10 % absorbable). Ce sont des repas également à base de céréales et/ou de racines et tubercules, mais contenant également un peu d'aliments animale et de la vitamine C.
- Les repas contenant du fer considéré « hautement biodisponible » (environ 15 % absorbable). Il s'agit d'alimentations diversifiées et variées contenant des quantités importantes d'aliments d'origine animale.

V. 1. 4. conseils nutritionnels :

La façon la plus durable de lutter contre la carence en fer est la diversification alimentaire : elle consiste à proposer à la population des sources alimentaires de fer bien assimilables, variées, disponibles en permanence et surtout accessibles pour tous.

Une alimentation riche en végétaux, en œufs et en produits laitiers qui représentent près de 90% du fer alimentaire dans les pays industrialisés, n'offre qu'une biodisponibilité de 0,5 à 1%. Les fibres alimentaires, les tannins, les phytates, les polyphénols et certaines protéines contenues dans des aliments comme le thé, le café, l'œuf, le soja, le son, contribuent à freiner l'absorption du fer par formation de complexes ou chélates insolubles.

La viande reste la principale source de fer héminique, dont le coefficient d'absorption est le meilleur et elle contient des substances capables d'accroître l'absorption du fer non héminique.

Cas particulier des végétariens:

Il a été suggéré que les apports nutritionnels en fer chez les végétariens peuvent ne pas être optimaux:

- parce que le fer héminique est plus facilement absorbé que le fer non-héminique;
 - parce que la viande améliore l'absorption du fer non-héminique grâce au «facteur viande» encore non identifié ;
 - parce que les régimes végétariens contiennent généralement des quantités plus élevées d'inhibiteurs de l'absorption du fer, par exemple, les phytates, les tannins et le calcium.(158)
- Ainsi, les athlètes végétariens se devront d'être encore plus attentifs aux règles hygiéno-diététiques concernant les apports en fer.

a) Consommer chaque semaine des aliments riches en fer :

- les coquillages
- la viande rouge, le foie, poissons, œufs
- les lentilles, pois et autres légumes sec
- abats, charcuterie en particulier le boudin noir

b) Prévenir la malabsorption du fer :

L'assimilation du fer peut être facilement augmentée en sachant associer les bons aliments au cours du repas. Le fer d'origine végétale est mieux absorbé s'il est consommé en même temps que du fer héminique. L'association de viande et de légumes verts est donc tout à fait recommandée:

- l'absorption du fer des végétaux sera multipliée par deux ou trois. Exemple : viande et lentilles ou œufs et épinards.
- augmenter la consommation au cours du repas de fruits et légumes qui constituent de bonnes sources de vitamine C pour améliorer l'absorption digestive du fer contenu dans les éléments d'origine végétale.
- un verre de jus d'orange ou de pamplemousse au cours des repas peut augmenter considérablement l'absorption du fer contenu dans le reste du repas.
- il est souhaitable de réduire la consommation des aliments n'ayant pas un intérêt nutritionnel, et qui jouent un rôle réducteur ou inhibiteur de l'absorption du fer: thé ou café (préférable de les boire au moins 2h après le repas).
- Ne pas remplacer complètement la viande par des protéines d'origine végétale.
- les aliments riches en vitamines B9 présents surtout dans les légumes verts colorés, le foie et la viande, et les aliments riches en vitamine C comme les fruits (papaye, kiwi) et les légumes crus.
- Utiliser les herbes aromatiques riches en vitamine C : estragon, pissenlit, persil, cerfeuil,...
- Ajouter du citron ou des herbes aromatiques dans les préparations.

c) Tenir compte de l'existence d'une période réfractaire après l'exercice :

Il semble nécessaire de prendre en compte l'inflammation induite par l'exercice chez les athlètes pour aménager la prise alimentaire. Par exemple, la course à pied crée une augmentation des niveaux d'IL-6 responsable de l'augmentation de la production de l'hepcidine 3h après l'exercice. L'absorption du fer à partir de repas post-exercice peut être limitée pour une période prolongée, en raison de l'effet de l'hepcidine sur les entérocytes duodénaux. Peeling et al. (84) ont donc suggéré de différer la consommation des aliments riches en fer, car il peut exister une période réfractaire à l'absorption alimentaire du fer durant 3h suivant l'arrêt de l'exercice.

d) L'importance d'une boisson de l'effort :

Concernant l'inflammation liée à l'effort, il semblerait que l'ingestion de glucides pendant une période d'exercice prolongée atténue la hausse des taux d'IL-6. Ainsi l'expression post-exercice de l'hepcidine est amoindrie lorsque les glucides sont consommés pendant l'exercice.(159)

Cette observation suggère que soit la production d'IL-6 et sa libération du muscle squelettique a été atténuée et/ou que la production d'IL-6 à partir de tissus autres que le muscle squelettique a été réduite. Dans cette étude les sujets avaient reçu une boisson glucidique (6%) ou un placebo (identiques en sodium (19.0 méq/L), potassium (3.0 méq/L) et pH(3)) 15-30 min avant la course (12 ml/kg) et pendant la course de 3h (4 ml/kg/15min).

Comme le montre la **figure 34** ci-dessous les taux plasmatiques d'IL-6 sont significativement plus bas immédiatement après la course dans le groupe de coureurs qui a utilisé la boisson glucidiques bien que les taux étaient similaires 30 min avant le début du test.

L'ingestion de boissons riche en hydrates de carbone au cours de l'effort constituerait une piste diététique pour les athlètes d'endurance pour limiter le risque d'inflammation, un bénéfice qui s'ajoute aux autres effets bénéfiques bien documenté sur la performance, de l'apport d'une boisson glucidiques pour maintenir l'hydratation et l'apport en glucides à l'organisme, deux marqueurs de contre-performance en cas d'altérations.

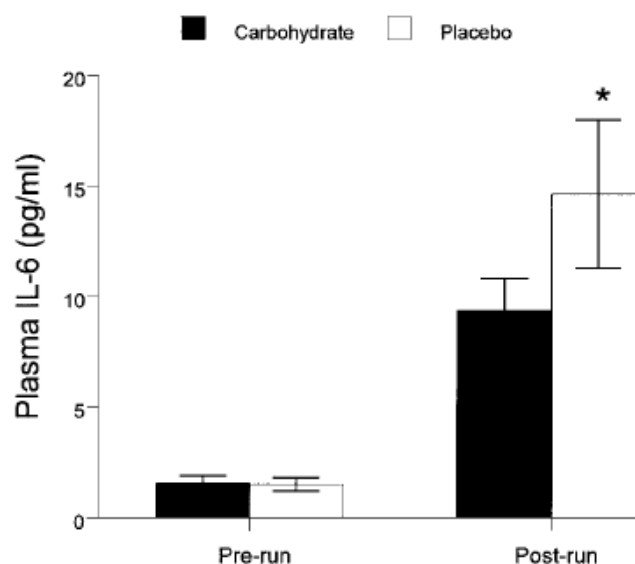


Fig. 34. L'ingestion d'hydrate de carbone liquide au cours de 3h de course au tapis roulant atténue les niveaux plasmatiques d'IL-6. (159)

D'après l'ouvrage de Nathalie Boisseau concernant l'hydratation du sportif (161), «si la boisson est d'une saveur agréable, qu'elle contient entre 60 et 80g/L de glucides, si sa teneur en sodium et en potassium est respectivement comprise entre 40-110mg % et 12-22.5mg %, si son osmolarité est inférieure à 500mOsm/L et si elle ne contient pas d'autres ingrédients (vitamines, caféine...), il s'agit d'une boisson à conseiller au sportif d'endurance durant l'effort »

CHAPITRE V.2. Les compléments nutritionnels contenant du fer

De nombreux pratiquants d'activité physique et sportive, quel que soit leur niveau, ont des habitudes alimentaires comportant des erreurs préjudiciables à leur performance et à leur santé. Dans les situations où ils ne peuvent pas ou ne veulent pas modifier leurs comportements, le choix de la supplémentation peut-être fait à titre prophylactique. Ils devront être orientés sur un complément présentant la meilleure formule possible.

En ce qui concerne les compléments alimentaires, la Société Française de Nutrition du Sport (SFNS) s'appuie sur l'avis de l'AFSSA, qui « estime que leur consommation ne doit être motivée que par la nécessité de compléter des apports nutritionnels insuffisants ». L'objectif global est d'atteindre les apports recommandés par les instances nationales, et en aucun cas dépasser les limites de sécurité.

Ces compléments sont destinés aux athlètes non anémiques mais susceptibles d'avoir un statut martial altéré de part leur activité sportive, régime alimentaire ou performance à l'entraînement. Leur utilisation est temporaire et joue plutôt un rôle dans la prophylaxie de la carence martiale.

V. 2. 1. Définitions d'un complément alimentaire:

- **Définition juridique** : Décret n°96-307/10 avril 1996 : (162)

« Les Compléments Alimentaires sont les produits destinés à être ingérés en complément de l'alimentation courante, afin de pallier l'insuffisance réelle ou supposée des apports journaliers »

- **Définition selon directive 2002/46/CE du 10 juin 2002 et décret n°2006-352 du 20 mars 2006 JO n°72 du 25 mars 2006 p 4543** : (163)(164)

« denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés ... destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité » ; « Seuls peuvent être utilisés pour la fabrication des compléments alimentaires, »... « les nutriments dont l'emploi est autorisé ».

- **Substances pouvant être utilisées pour la fabrication des minéraux** :

Carbonate; Chlorure; gluconate; glycérophosphate; lactate; Citrate ; Sulfate ; sels de l'acide orthophosphorique; oxyde.

Les compléments alimentaires (CA) se distinguent des **Aliments Destinés à une alimentation particulière (ADAP)** qui ont leur propre législation. C'est l'addition de nutriments autorisés pour une catégorie d'aliments destinés à un groupe particulier, dont font partie les aliments diététiques pour sportifs.

Les allégations fonctionnelles décrivent l'action physiologique qu'a un nutriment ou une substance contenue dans un produit. Le Fer fait partie de la liste positive ne nécessitant pas de demande d'autorisation à l'AFFSA.

Les suppléments de fer sont parmi les compléments les plus utilisés. (165)

Table 5 Top 15 Most Frequently Reported Dietary Supplements

Dietary supplement	Supplement frequency, <i>n</i> (%)
Sport drinks	278 (24.1%)
Multivitamin and mineral	185 (16.1%)
Carbohydrate sport bar	127 (11.0%)
Protein powder	113 (9.8%)
Meal-replacement products	56 (4.9%)
Vitamin C	50 (4.3%)
Ginseng	34 (3.0%)
Protein bar	34 (3.0%)
Sports gel	33 (2.9%)
Iron	32 (2.8%)
Essential fatty acids	28 (2.4%)
Calcium	26 (2.3%)
Echinacea	22 (1.9%)
L-glutamine	13 (1.1%)
Energy drink	11 (1.0%)

Figure 35. Les suppléments minéraux les plus populaires utilisés par les athlètes sont des suppléments de fer.(166)

V. 2. 2. Recommandations :

a) «Valeur Nutritionnelle de Référence » pour le fer=14mg:

Il s'agit d'un seuil juridique à ne pas dépasser. (167)

La limite de toxicité est de 20mg/kg/j chez l'enfant et 100mg/j chez l'adulte.

En effet une supplémentation supérieure à 45mg/j en fer élémentaire augmente la fréquence d'effets indésirables gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, douleurs épigastriques, constipation, diarrhées, selles colorées en noir. Cependant, des doses de fer élémentaire supérieures ou égales à 50 mg/j ont montré une amélioration des réserves de fer chez l'athlète non anémique carencé en fer, mais restent soumis à une Autorisation de Mise sur le Marché.(151)

b) Traitement par voie orale :

- **Dose adéquate et mode d'administration:**

L'administration de fer par voie orale est la thérapie de base pour traiter les symptômes de la carence en fer et obtenir une augmentation de la ferritine. Des doses prophylactiques disponibles dans le commerce sont utilisées pour prévenir la carence en fer et se situent habituellement entre 7 et 14 mg/jour. Des apports supplémentaires supérieurs ne sont pas conseillés à titre prophylactique. (151)

- **Durée de traitement :**

La durée nécessaire à la répletion des réserves en fer est supérieure à 3 mois même chez les individus qui ne présentent pas de pertes pathologiques du fer. Il est établi que des périodes de traitement allant de quelques jours à 4 semaines sont trop courtes pour être pleinement efficace.

- **Recommandations en faveur d'une supplémentation en fer chez l'athlète:**

Une amélioration de la performance des athlètes non anémiques résultant de la supplémentation en fer n'a pas encore été unanimement démontrée, mais les arguments sont suffisants pour soutenir la supplémentation en fer chez les athlètes à haut risque de carence en fer. Tout d'abord, le développement de l'anémie ferriprive sera évité par une méthode acceptable. De plus, la régulation positive de l'absorption intestinale du fer chez les personnes ayant des réserves de fer appauvri retourne à la normale. Il est important de noter que la régulation à la hausse de l'absorption intestinale n'est pas spécifique au fer, mais provoque également l'hyperabsorption d'autres ions métalliques potentiellement toxiques, tels que le plomb et le cadmium.

c) Critères d'exclusions de supplémentation:

Un problème réel soulevé par l'utilisation généralisée de suppléments de fer, est la prévalence élevée du gène pour l'hémochromatose dans la population générale. Les sportifs atteints de cette mutation génétique sont plus à risque d'un stockage excessif du fer. La supplémentation en fer

chez ces personnes est évidemment dangereuse, et il est recommandé que même les hétérozygotes ne prennent pas de suppléments de fer.

CONCLUSION:

Le fer apparaît donc comme un micronutriment à double tranchant. La carence a des effets négatifs, mais l'excès, même dans des limites considérées jusqu'à présent comme non toxiques, apparaît potentiellement dangereux. On ne devrait donc pas banaliser la présence de fer dans les complexes minéraux-vitaminiques. Le fer est fréquemment utilisé par les sportifs de haut niveau. Des réserves en fer augmentées dans l'organisme sont fréquemment trouvées chez des athlètes qui ont utilisé des suppléments en fer sur le long terme. Il a même été suggéré que l'emploi sauvage du fer, à des doses excessives, peut favoriser une surmortalité précoce chez les anciens sportifs de haut niveau. (126)

Il semble donc primordial de conseiller ce type de produit avec le maximum d'informations afin d'éviter un mésusage de la part du sportif qui peut ne pas soupçonner l'ampleur des risques à dépasser les posologies recommandées.

V. 2. 3. Les compléments alimentaires à l'officine:

a) Rôle du pharmacien dans le conseil des compléments :

Les pharmaciens ont un rôle à jouer dans la prévention des conduites addictives, dans l'éducation à la santé et l'information du consommateur sportif. La promotion de tout supplément pour sportif doit être faite avec le plus grand professionnalisme. Le pharmacien devra également s'assurer que le produit est adapté à la demande de l'utilisateur et que l'usage qui en est fait est conforme. Par exemple il conviendra de s'entretenir avec un utilisateur qui achète le produit en grande quantité ou utilise en permanence un complément qui ne nécessite qu'une ou deux cures annuelles.

L'objectif est de proposer des conseils sur l'usage des compléments aux sportifs à catégorie de poids ; aux sportifs de haut niveau, dont l'alimentation répond à des exigences particulières ; aux pratiquants de loisirs dont l'alimentation est d'abord celle de la population générale ; aux groupes de sportifs aux besoins spécifiques, méritant une attention particulière (enfants et adolescents sportifs de haut niveau, sportifs en situation d'environnement très spécifiques (chaleur, humidité, froid, altitude, plongée prolongée)). Ces recommandations complètent les règles de l'alimentation générale équilibrée et diversifiée par les aliments courants, adaptée au sportif à l'entraînement et en compétition. Rappelons que les compléments alimentaires, à l'inverse des médicaments, ne nécessitent pas d'autorisation préalable à leur mise sur le marché. La conformité du produit, la sécurité et la non tromperie du consommateur reposent essentiellement sur la responsabilité des industriels. La vente en pharmacie ne garantit par conséquent ni l'efficacité ni l'innocuité des compléments alimentaires.

b) les critères d'efficacité :

Apport équilibré des différents oligoéléments

Apporter 0,1mg de fer par jour revient à apporter 10^{18} atomes. Ce qui représente une moyenne de 100 000 atomes de fer disponibles pour chaque cellule. Mais les phénomènes de compétition sont très importants, ils se manifestent au niveau de l'absorption intestinale et de l'utilisation tissulaire. L'apport d'un élément en quantité importante crée une compétition avec un élément de structure atomique voisine. De faibles expositions peuvent interférer avec l'absorption intestinale, le transfert et l'utilisation systémique de cuivre et de zinc et créer un déficit. Cela peut alors créer des déséquilibres nuisibles à l'organisme. (168)

Biodisponibilité :

L'absorption intestinale du fer étant faible, il faut veiller à choisir le meilleur sel de fer. Les suppléments en fer sont disponibles sous 2 formes : fer ferreux et fer ferrique. Les sels de fer ferreux sont mieux absorbés dans le tractus digestif mais seulement une fraction est biodisponible. Cette fraction est nommée : fer élémentaire. L'absorption moyenne de ces sels de fer ferreux est respectivement de 33%, 20% et 12% pour le fumarate, le sulfate et le gluconate. Les préparations pharmaceutiques devraient contenir seulement des sels de fer ferreux Fe^{2+} pour l'absorption intestinal du fer. Des études sur des patients anémiques par carence en fer ont montré que les médicaments contenant du fer ferrique Fe^{3+} ont une faible biodisponibilité [34]. Cependant, une méta-analyse récente a montré que l'administration d'une préparation de Fe^{3+} est sensiblement mieux tolérée que les préparations de Fe^{2+} et facilite l'observance par le patient.(169) Les athlètes qui ne tolèrent pas le fer peuvent avoir une meilleure tolérance en utilisant des doses plus faibles, en utilisant un enrobage entérique ou le fer en solution, en utilisant le gluconate ferreux, ou en prenant le fer avec les repas. Toutes ces options diminuent l'absorption du fer, cependant.

Plan de prise : l'influence des repas :

Le fer pris une demi-heure après le repas est moins absorbé que le fer pris à jeun. Ceci s'explique par la survenue d'interactions chimiques entre les composants du repas et le fer, aboutissant à la formation de composés insolubles. Ce qui s'avère d'autant plus vrai lorsqu'une faible dose de fer est administrée ; les effets seraient moins marqués pour une dose de fer relativement importante.

c) associations incompatibles dans la formulation : (170)

Les interactions entre les éléments minéraux peuvent jouer un rôle important. Un déséquilibre dans les concentrations de deux ou plusieurs éléments peut modifier la quantité effectivement biodisponible de l'un de ces éléments.

- **Fer et cuivre**

Il existe une compétition entre ces deux oligo-éléments lors de leur absorption. L'apport de fer dans la prise en charge des déficits, en absence de cuivre, peut conduire à une déficience en cuivre. Réciproquement, un apport trop important en cuivre peut inhiber l'absorption du fer et conduire à une déficience en fer. Une carence en micronutriments, pour le cuivre, par exemple, qui est un cofacteur essentiel de la céruloplasmine, peut favoriser une sidérose intra-hépatique.

Le cuivre participe également au métabolisme du fer puisque la céruloplasmine intervient au niveau basal de la cellule entérocytaire pour réduire le fer Fe^{2+} en Fe^{3+} , forme sous laquelle il est transféré sur la transferrine pour son transport.

- **Fer et zinc**

Le fer et le zinc sont incompatibles au niveau de leur absorption digestive. La compétition entre les deux minéraux est intraluminaire. Cette inhibition est essentiellement observée avec les sels de zinc inorganiques et le fer non hémique. Le fer gêne donc l'absorption du zinc, mais cette action est réciproque. L'inhibition de l'absorption du zinc par le fer est sous la dépendance du rapport quantitatif de ces deux minéraux. L'association de ces deux micronutriments ne se justifie que dans le cas d'une prise dissociée pour limiter le risque d'interaction.

- **Fer et magnésium**

Une supplémentation en fer peut affecter le statut en magnésium à distance de la période de supplémentation.

- **Fer et calcium**

Le calcium inhibe l'absorption du fer, mais cette action dépend de la dose de calcium. Par contre, une supplémentation calcique à long terme ne semble pas modifier le statut en fer.

L'association vitamines-minéraux de certains compléments alimentaires doit tenir compte de l'action pro-oxydante de certains minéraux. Alors que les minéraux dans les aliments sont incorporés dans des structures bio-organiques, les minéraux dans les compléments alimentaires sont généralement sous une forme inorganique (sulfates...). Ces minéraux peuvent stimuler la production des radicaux libres, ce qui neutralise les antioxydants au cours de la digestion.

Les formulations de ces suppléments comprennent généralement des vitamines sensibles à l'oxydation, telles que la vitamine C et E. La capacité redox de métaux comme le fer peut servir de catalyseurs pour l'oxydation de composés organiques et peut entraîner la perte d'antioxydants avant l'absorption par le système digestif.

- **Fer et vitamine E**

Le fer oxyde la vitamine E, une supplémentation en fer peut altérer le statut en vitamine E. Le fer ferrique est un réactif standard utilisé pour oxyder le tocophérol.

- **Fer et vitamine C**

La co-supplémentation de sels ferreux avec de la vitamine C peut augmenter le stress oxydatif

dans le tractus gastro-intestinal. La production de radical hydroxyle a été observée lors de la dissolution de comprimés de suppléments contenant de l'acide ascorbique. En fait, la combinaison de fer et de l'ascorbate est appelée système **Udenfriend** et a longtemps été utilisé pour oxyder la matière organiques. La vitamine C en présence de fer produit des RL responsables de l'inhibition de la catalase, enzyme chargée de neutraliser les RL. Un complément de fer mis en solution avec de l'acide ascorbique a été récemment qualifié de « bombe oxydative » et rejeté par les autorités françaises.

- **Fer et groupes thiols**

Le fer peut oxyder les groupes thiols et produire des radicaux thiyls et des radicaux hydroxyles, capables d'oxyder les lipoprotéines.

Associer du fer avec soit du zinc, soit de la vitamine B2, soit des antioxydants (vitamine C ou E, caroténoïdes, flavonoïdes, groupes thiols) semble indésirable. (171)(170)

Ainsi, un défi est de fournir une formulation qui facilite la solubilisation du fer et en même temps émousse sa propension à catalyser des oxydations indésirables.

c) interactions médicamenteuses :(28)

L'ingestion de fer par voie orale peut être mal tolérée, entraînant des douleurs digestives et une coloration noire des selles lorsque les doses d'administration sont trop élevées ou que l'estomac est vide ; donc la prise de fer peut tout de même être recommandée pendant ou immédiatement après le repas. Proposée sous forme liquide, l'ingestion de fer peut colorer l'émail dentaire. Il est donc conseillé d'utiliser une paille.

L'absorption digestive des sels de fer est diminuée par la prise concomitante de topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, aluminium et calcium). L'absorption du fer par la muqueuse intestinale diminue également l'absorption de certains médicaments comme les antibiotiques (cyclines, fluoroquinolones), la penicillamine, les diphosphonates, la thyroxine. Compte tenu de ces interactions médicamenteuses, il est donc conseillé d'administrer les sels de fer à 2h d'intervalle des autres médicaments.

d) gammes de compléments :

On distingue deux types de gammes de compléments alimentaires. L'une s'adressant à la population générale en quête d'effet fortifiant au quotidien ou pour surmonter une période de fatigue et de stress. Ce genre de compléments comprend généralement un grand nombre de vitamines et de minéraux dont du fer en assez faible quantité de l'ordre de 3 à 7mg par prise journalière. Le fer y est donc fréquemment associé aux vitamines A, C et E, à d'autres minéraux tels que le cuivre et le zinc et des antioxydants comme le manganèse ou le sélénium. L'intérêt de telles formules est actuellement controversé et aucune preuve réelle de leur efficacité sur la performance n'existe.

Une autre gamme de compléments s'adresse clairement à une population sportive en quête de performance. Les allégations sont de l'ordre de « activateur de performance, améliore la synthèse de globules rouges, oxygénation maximale, endurance ». Ils contiennent généralement la quantité maximale de fer autorisée soit 14mg par prise journalière sans autres constituants. Ils

revendiquent un fer très biodisponible « microencapsulé » ou « organique » qui faciliterait le passage des minéraux au travers de la barrière intestinale, sans pour autant que d'autres explications scientifiques soient divulguées.

La spiruline est un complément nutritionnel en plein essor. De part ses multiples vertus, elle s'adresse aussi bien à une clientèle grand public qu'à une population sportive en quête de performance. C'est une algue et riche en acides aminés, chlorophylle, xanthophylle et bêta-carotène qui contient 90mg de fer pour 100g de spiruline sèche. Par comparaison on peut alors s'apercevoir que les céréales complètes ne contiennent que 150 à 250 mg/kg, de plus, celles-ci sont riches en acides phytiques qui limitent la biodisponibilité du fer. La biodisponibilité du fer de la spiruline est de 2 à 3 fois plus importante. Toutefois l'apport de fer par la spiruline doit tenir compte de la quantité consommée pour avoir un effet significatif.

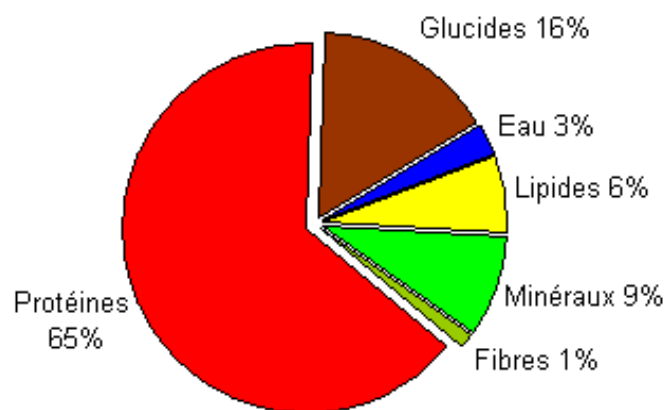


Figure 36. Composition de la spiruline (172)

Les produits à consommer pendant l'effort (boissons, barres, dosettes) avec un apport énergétique riche en glucides ne contiennent pas de fer : son usage ne se justifie pas au cours de l'activité physique.

e) L'usage des compléments alimentaires – SFNS 2009

La Société Française de Nutrition du Sport (SFNS) propose des recommandations sur l'usage raisonné des compléments alimentaires chez le sportif selon les bonnes pratiques nutritionnelles dans le respect de la santé, des besoins de performances, de la législation en vigueur et de l'éthique sportive. Elle estime que les supplémentations actuellement réalisées avec des produits aux allégations attractives sur les performances sportives ne reposent sur aucune justification scientifique, médicale, nutritionnelle ou éthique.

Conduites observées chez le sportif en quête de performance:

De nombreux pratiquants, quel que soit leur niveau, ont des habitudes alimentaires comportant des erreurs préjudiciables à leur performance et à leur santé. Une mauvaise gestion de la masse grasse est fréquente avec des variations de poids importantes au cours d'une saison.

Il est démontré que l'insuffisance d'apports énergétiques et en certains nutriments, plus fréquemment observée dans certaines catégories de sport (esthétiques, à catégories de poids, végétaliens...) peut conduire à une déficience biologique ou à une carence clinique. Elle peut avoir des effets délétères sur la santé et la performance.

Pour le sportif, le recours à une supplémentation répond à l'attente d'augmenter ses performances, à la crainte de carence, à la prévention de la fatigue, à une amélioration de la récupération ou à mieux lutter contre les stress oxydant, psychologique...

Par des conseils nutritionnels personnalisés, le pharmacien peut intervenir de façon fondamentale pour identifier et corriger les erreurs alimentaires très fréquentes. D'abord par les aliments courants et si cela s'avère nécessaire par des compléments appropriés.

En pratique :

La limite supérieure de sécurité et l'intérêt nutritionnel du complément alimentaire, avec les recommandations d'usage –et l'étiquetage correspondant– devraient faire partie intégrante de ce processus de sécurisation. L'incapacité à utiliser de manière appropriée les compléments, et une méconnaissance des produits sont bien réelles dans le milieu sportif amateur ou d'élite.

Il est mis en avant que la consommation de compléments alimentaires se fait, au vu des allégations, dans une perspective d'amélioration de la performance. Beaucoup de compléments n'ont qu'une efficacité limitée, incitant alors leurs consommateurs à la recherche d'un « produit miracle » encore plus efficace, la voie du dopage est ouverte. De plus, au delà de cette démarche de recherche d'amélioration des performances par des moyens non naturels, contraire à l'éthique sportive, il y a des risques pour la santé.

Seuls des apports dans le cadre d'une complémentation peuvent se concevoir, dans les régimes hypocaloriques (sports à catégories de poids, sports esthétiques...) ou de forte dépense énergétique, ou en cas de mauvaise disponibilité des aliments. Les apports en oligoéléments dépendent largement de l'apport énergétique - mais aussi de la diversification alimentaire de qualité - qui doit équilibrer les dépenses énergétiques.

L'intérêt nutritionnel d'une supplémentation doit donc être vérifié, pour satisfaire un rapport risque/bénéfice raisonné pour le sportif. L'acquisition de compléments devrait se faire en pharmacie et non hors circuit sécurisé : leur utilisation peut alors faire courir un risque pour la santé.

La SFNS propose de faire figurer sur les conditionnements de ces produits « un complément alimentaire répond à un besoin nutritionnel spécifique, dans le cadre d'une alimentation équilibrée diversifiée et adaptée ». Cette mention devrait permettre de rappeler l'intérêt de l'usage raisonné des compléments alimentaires dans le contexte d'une alimentation équilibrée à chaque individu et à sa pratique. Pour la SFNS il conviendrait que des études soient réalisées avec déontologie sur ces produits, à titre d'intérêt scientifique, et ne visent pas qu'à leur mise sur le marché.

Thèse soutenue par : Daniel CURVAT

Titre :

Impact d'une carence martiale sans anémie sur la performance sportive, intérêt d'une supplémentation ?

Conclusion

Au cours de ces dernières décennies, la pratique d'une activité physique est devenue une recommandation et sa pratique connaît de plus en plus d'adepte. Cet engouement ne concerne pas seulement le milieu professionnel, la pratique d'une activité physique s'est généralisée à tous les âges de la vie. Le sportif amateur est par définition celui qui aime ; sa pratique est assidue et il est, à son échelle, en quête de performance. Le fer est un élément nutritif impliqué dans de nombreux processus biologiques, dont beaucoup sont indispensables à la performance athlétique. C'est le cas de l'érythropoïèse. Les pertes de fer au cours d'un programme d'entraînement et de compétition affectent négativement le statut martial. L'absorption intestinale du fer provenant de l'alimentation augmente en cas de déficit par des mécanismes de régulation. Cependant, ce mécanisme d'adaptation est parfois altéré chez les sujets entraînés du fait de haut niveau d'hépcidine circulant en réponse à une inflammation liée à l'exercice. Ces résultats récents rendent la question de la supplémentation martiale plus complexe car un faible statut en fer induit par l'exercice pourrait être une adaptation physiologique favorable ou un effet secondaire néfaste. Toutefois, certains groupes de sportifs aux besoins spécifiques comme les femmes, enfants et les adolescents méritent une attention particulière.

La mise au point de nouveaux marqueurs permet désormais de dépister des états de déficits martiaux chez les athlètes par rapport à des sujets sédentaires, en particulier dans les sports d'endurance, même en l'absence d'anémie. Les meilleurs indicateurs d'un statut martial dégradé sont l'association d'un taux de ferritine sérique bas et de taux élevé des récepteurs solubles de la transferrine identifiés par la mesure de l'indice sTfR/log(PF). La ferritine isolée ne serait pas un marqueur satisfaisant en raison de l'inflammation associée à des exercices aigus qui peuvent entraîner des biais d'interprétation. Actuellement, il n'y a donc pas de réel consensus sur la valeur appropriée de ferritine pour la population sportive. En revanche, des athlètes carencés en fer présentant de haut niveau de sTfR bénéficient d'une amélioration des performances après une supplémentation. De même, une réponse positive clinique ou biologique à cette supplémentation indique qu'il existait un état déficitaire justifiant ainsi a posteriori l'administration du traitement.

Le sport, véritable entité médiatique contemporaine, a un impact majeur sur la population en général. Ceci a pour conséquence une exposition aux carences mais aussi à la tentation de se supplémenter de sa propre initiative. Il est donc important que cette population de sportif puisse s'adresser à un professionnel de santé pour éviter tout mésusage des compléments alimentaires et prévenir tout risque de contre-performances liées aux carences ou aux excès de fer.

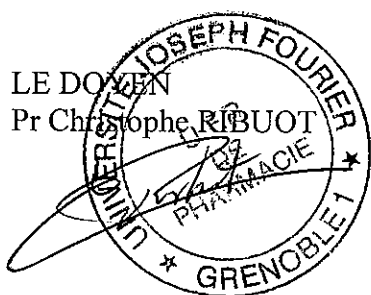
Actuellement, de nombreux compléments alimentaires pour sportifs sont proposés sur le marché avec des allégations prometteuses, le plus souvent sans preuve scientifique validée de leur efficacité sur les performances, ni de leur innocuité sur des indicateurs pertinents de santé. De plus, l'usage fréquent de ces compléments alimentaires expose le sportif à un risque de conduites dopantes. Dans les yeux des athlètes et des entraîneurs, des réserves de fer élevées peuvent offrir le petit avantage qui distinguera le champion lors d'une compétition. Pourtant, l'absorption du fer nécessite d'être finement régulée en fonction des besoins afin d'éviter une surcharge potentiellement délétère. Ainsi, les automédications au long cours sans surveillance sont à proscrire car l'excès de fer dans l'organisme est toxique.

Les compléments alimentaires disponibles à l'officine restent une alternative intéressante pour compenser des pertes accrues du à l'intensité du volume d'entraînement à certaines périodes de l'année à titre prophylactique. Dans ce cas les doses de fer devront être d'ordre nutritionnel et la vente devra s'accompagner d'une incitation à faire établir un bilan biologique devant la persistance des symptômes.

Les pharmaciens peuvent être confrontés aux demandes des sportifs et doivent être à même de pouvoir fournir une prise en charge optimale de ces patients. Une information objective doit être menée en direction des pratiquants d'activités physiques amateur ou sportif de haut niveau, sur les règles d'usage des compléments alimentaires et de leurs possibles effets délétères sur la santé. Cela passe par une bonne connaissance du métabolisme du fer, la dispensation de conseils appropriés à la nutrition du sportif et pouvoir conseiller le plus pertinent des compléments à la vente en officine. Plus de recherches seraient nécessaires pour déterminer les doses martiales à recommander en cas de déficit en fer sans anémie pour augmenter les performances en évitant tout risque de surcharge.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

GRENOBLE, LE 6 Juin 2013



LE PRESIDENT DE LA THESE
Maître de conférence
Mme Isabelle HININGER-FAVIER

Bibliographie :

1. Mondenard J-P de. Dictionnaire du dopage. Paris: Masson; 2004.
2. Chappuis P, Favier A, Société francophone d'études et de recherches sur les éléments trace essentiels. Les oligoéléments en nutrition et en thérapeutique. Paris, France: Tec et doc; 1995.
3. Andrews PA. Disorders of iron metabolism. N. Engl. J. Med. 27 avr 2000;342(17):1293; author reply 1294.
4. Montalembert M de, Bresson J-L, Brouzes C, Ruemmele F-M, Puy H, Beaumont C. Exploration d'une anémie microcytaire chez l'enfant. Arch. Pédiatrie Organe Off. Société Française Pédiatrie. mars 2012;19(3):295-304.
5. Ferraguti L. Apports en fer par l'alimentation dans la carence martiale : conseils et rôle du pharmacien d'officine [Thèse d'exercice : Pharmacie]. [Rennes]: Université européenne de Bretagne; 2010.
6. Omar S, Feki M, Kaabachi N. Le métabolisme du fer : revue générale et récents développements. Ann. Biol. Clin. (Paris). déc 2006;64(6):523-534.
7. Kautz L. Rôle de BMP6 et de HFE dans la régulation de l'entrée du fer dans l'organisme [Internet] [Thèse de doctorat : Physiopathologie moléculaire, cellulaire et intégrée]. Université Toulouse III-Paul Sabatier; 2009 [cité 30 avr 2013]. Disponible sur: <http://thesesups.ups-tlse.fr/757/>
8. Gomme PT, McCann KB, Bertolini J. Transferrin: structure, function and potential therapeutic actions. Drug Discov. Today. 15 févr 2005;10(4):267-273.
9. La déficience en fer : un problème d'actualité dans la population française [Internet]. Université Médicale Virtuelle Francophone; 2004 [cité 30 avr 2013]. Disponible sur: http://myrmek.free.fr/pfevr/evian/fer_deficience.pdf
10. Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. Toxicol. Appl. Pharmacol. 15 janv 2005;202(2):199-211.
11. Harvey LJ, Armah CN, Dainty JR, Foxall RJ, John Lewis D, Langford NJ, et al. Impact of menstrual blood loss and diet on iron deficiency among women in the UK. Br. J. Nutr. oct 2005;94(4):557-564.
12. Beaumont C. Actualités du métabolisme du fer. Rev. Médecine Interne. décembre 2009;30, Supplement 4:S307-S310.
13. Zoller H, Vogel W. Iron supplementation in athletes--first do no harm. Nutr. Burbank Los Angeles Cty. Calif. août 2004;20(7-8):615-619.
14. Troadec M-B, Loreal O, Brissot P. Métabolisme du fer [Internet]. Encycl. Médico Chirurgical. Elsevier Masson; 2006 [cité 30 avr 2013]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com/showarticlefile/51303/10-40611.pdf>

15. Vaulont S. L'hepcidine, la grande dame du fer. *Actual. Néphrologiques Jean Hambg.* 2006;223-227.
16. Viatte L, Vaulont S. L'hepcidine, une histoire de fer au coeur du foie. *Hématologie.* 2007;13(3):165-176.
17. Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis JI, Bogdanos D, Tsimirika K, MacFarlane J, et al. Heparin in iron overload disorders. *Blood.* 15 mai 2005;105(10):4103-4105.
18. Vokurka M, Krijt J, Sulc K, Necas E. Heparin mRNA levels in mouse liver respond to inhibition of erythropoiesis. *Physiol. Res. Acad. Sci. Bohemoslov.* 2006;55(6):667-674.
19. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J. Clin. Invest.* oct 2002;110(7):1037-1044.
20. Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, Rankin E, Vaulont S, Haase VH, et al. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J. Clin. Invest.* juill 2007;117(7):1926-1932.
21. Shah YM, Matsubara T, Ito S, Yim S-H, Gonzalez FJ. Intestinal hypoxia-inducible transcription factors are essential for iron absorption following iron deficiency. *Cell Metab.* févr 2009;9(2):152-164.
22. Ruivard M. Surcharges en fer d'origine génétique et hépatosidérose dysmétabolique. *Rev. Médecine Interne.* janv 2009;30(1):35-42.
23. Troadec M-B, Lainé F, Deugnier Y, Brissot P. Métabolisme hépatique des métaux : exemple du fer et du cuivre [Internet]. *Encycl. Médico Chirurgicale.* Elsevier Masson; 2001 [cité 30 avr 2013]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com/showarticlefile/1400/07-22880.pdf>
24. Pantopoulos K. Iron metabolism and the IRE/IRP regulatory system: an update. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* mars 2004;1012:1-13.
25. Brissot P. Les hémochromatoses. Nouvelle compréhension, nouveaux traitements. *Gastroentérologie Clin. Biol.* 2009;33(8-9):859-867.
26. Pantopoulos K. Function of the hemochromatosis protein HFE: Lessons from animal models. *World J. Gastroenterol. Wjg.* 7 déc 2008;14(45):6893-6901.
27. Thomas O. L'Hépcidine : hormone clé du métabolisme du fer : fonctions et perspectives [Thèse d'exercice : Pharmacie]. [Strasbourg]: Université de Strasbourg; 2011.
28. Chatard JC, Mujika I, Guy C, Lacour JR. Anaemia and iron deficiency in athletes. Practical recommendations for treatment. *Sports Med. Auckl. Nz.* avr 1999;27(4):229-240.
29. Hallberg L, Bengtsson C, Lapidus L, Lindstedt G, Lundberg PA, Hultén L. Screening for iron deficiency: an analysis based on bone-marrow examinations and serum ferritin

- determinations in a population sample of women. *Br. J. Haematol.* déc 1993;85(4):787-798.
30. Peeling P, Blee T, Goodman C, Dawson B, Claydon G, Beilby J, et al. Effect of iron injections on aerobic-exercise performance of iron-depleted female athletes. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* juin 2007;17(3):221-231.
 31. Agarwal R. Nonhematological benefits of iron. *Am. J. Nephrol.* 2007;27(6):565-571.
 32. Flynn MG, Mackinnon L, Gedge V, Fahlman M, Brickman T. Influence of iron status and iron supplements on natural killer cell activity in trained women runners. *Int. J. Sports Med.* avr 2003;24(3):217-222.
 33. Chandra RK. Micronutrients and immune functions. An overview. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1990;587:9-16.
 34. Ciangura C. Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer : rapport d'évaluation. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de Santé; 2011 p. 81 p.
 35. Choi JW, Pai SH. Associations between serum transferrin receptor concentrations and erythropoietic activities according to body iron status. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2003;33(3):279-284.
 36. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin. Chem.* juill 2002;48(7):1066-1076.
 37. Magnusson B, Hallberg L, Rossander L, Swolin B. Iron metabolism and « sports anemia ». I. A study of several iron parameters in elite runners with differences in iron status. *Acta Med. Scand.* 1984;216(2):149-155.
 38. Sinclair LM, Hinton PS. Prevalence of iron deficiency with and without anemia in recreationally active men and women. *J. Am. Diet. Assoc.* juin 2005;105(6):975-978.
 39. Sinclair LM, Hinton PS. Prevalence of iron deficiency with and without anemia in recreationally active men and women. *J. Am. Diet. Assoc.* juin 2005;105(6):975-978.
 40. Centre national de coordination des études et recherches sur la nutrition et l'alimentation (France), Martin A, Centre national de la recherche scientifique (France), Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. Paris; Londres; New York: Tec & doc; 2000.
 41. Les Différentes filières énergétiques | Condition Physique | IRBMS [Internet]. IRBMS. [cité 27 mai 2013]. Disponible sur: <http://www.irbms.com/filieres-energetiques>
 42. Rochcongar P, Monod H. Médecine du sport pour le praticien. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier, Masson, impr. 2009; 2009.
 43. Costill DL, Wilmore JH, Kenney WL. Physiologie du sport et de l'exercice. Bruxelles, Belgique: De Boeck; 2009.

44. Harichaux P, Medelli J. Tests d'aptitude et tests d'effort: l'évaluation scientifique de l'aptitude physique. Paris, France: Chiron; 2002.
45. Miller GS, Dougherty PJ, Green JS, Crouse SF. Comparison of cardiorespiratory responses of moderately trained men and women using two different treadmill protocols. *J. Strength Cond. Res. Natl. Strength Cond. Assoc.* nov 2007;21(4):1067-1071.
46. Howley ET, Bassett DR Jr, Welch HG. Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. *Med. Sci. Sports Exerc.* sept 1995;27(9):1292-1301.
47. Stoltzfus R. Defining iron-deficiency anemia in public health terms: a time for reflection. *J. Nutr.* févr 2001;131(2S-2):565S-567S.
48. Galan P, Yoon HC, Preziosi P, Viteri F, Valeix P, Fieux B, et al. Determining factors in the iron status of adult women in the SU.VI.MAX study. *SUPPLEMENTATION EN VITAMINES ET MINÉRAUX ANTIOXYDANTS. Eur. J. Clin. Nutr.* juin 1998;52(6):383-388.
49. Crouter SE, DellaValle DM, Haas JD. Relationship between physical activity, physical performance, and iron status in adult women. *Appl. Physiol. Nutr. Metab. Physiol. Appliquée Nutr. Métabolisme.* août 2012;37(4):697-705.
50. Heath A-LM, Fairweather-Tait SJ. Clinical implications of changes in the modern diet: iron intake, absorption and status. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* juin 2002;15(2):225-241.
51. Mettler S, Zimmermann MB. Iron excess in recreational marathon runners. *Eur. J. Clin. Nutr.* mai 2010;64(5):490-494.
52. Schumacher YO, Schmid A, König D, Berg A. Effects of exercise on soluble transferrin receptor and other variables of the iron status. *Br. J. Sports Med.* juin 2002;36(3):195-199.
53. Malczewska J, Błach W, Stupnicki R. The effects of physical exercise on the concentrations of ferritin and transferrin receptor in plasma of female judoists. *Int. J. Sports Med.* avr 2000;21(3):175-179.
54. Banfi G, Morelli P, Pacioni A, Graziani R, Freschi M, Cauci S. Soluble transferrin receptor values in top level soccer players and skiers: comparison with sedentary people and pitfalls of laboratory methods. *J. Sports Med. Phys. Fitness.* sept 2009;49(3):308-314.
55. Stupnicki R, Malczewska J, Milde K, Hackney AC. Day to day variability in the transferrin receptor/ferritin index in female athletes. *Br. J. Sports Med.* juin 2003;37(3):267-269.
56. Malczewska J, Szczepańska B, Stupnicki R, Sendekci W. The assessment of frequency of iron deficiency in athletes from the transferrin receptor-ferritin index. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* mars 2001;11(1):42-52.

57. Malczewska J, Raczynski G, Stupnicki R. Iron status in female endurance athletes and in non-athletes. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* sept 2000;10(3):260-276.
58. Hinton PS, Sinclair LM. Iron supplementation maintains ventilatory threshold and improves energetic efficiency in iron-deficient nonanemic athletes. *Eur. J. Clin. Nutr.* janv 2007;61(1):30-39.
59. Di Santolo M, Stel G, Banfi G, Gonano F, Cauci S. Anemia and iron status in young fertile non-professional female athletes. *Eur. J. Appl. Physiol.* avr 2008;102(6):703-709.
60. Landahl G, Adolfsson P, Börjesson M, Mannheimer C, Rödger S. Iron deficiency and anemia: a common problem in female elite soccer players. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* déc 2005;15(6):689-694.
61. Dubnov G, Constantini NW. Prevalence of iron depletion and anemia in top-level basketball players. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* févr 2004;14(1):30-37.
62. Ahmadi A, Enayatizadeh N, Akbarzadeh M, Asadi S, Tabatabaee SHR. Iron status in female athletes participating in team ball-sports. *Pak. J. Biol. Sci. Pjbs.* 15 janv 2010;13(2):93-96.
63. Heath AL, Skeaff CM, Williams S, Gibson RS. The role of blood loss and diet in the aetiology of mild iron deficiency in premenopausal adult New Zealand women. *Public Health Nutr.* avr 2001;4(2):197-206.
64. Fallon KE. Utility of hematological and iron-related screening in elite athletes. *Clin. J. Sport Med. Off. J. Can. Acad. Sport Med.* mai 2004;14(3):145-152.
65. Suedekum NA, Dimeff RJ. Iron and the athlete. *Curr. Sports Med. Rep.* août 2005;4(4):199-202.
66. Spodaryk K. Iron metabolism in boys involved in intensive physical training. *Physiol. Behav.* 1 févr 2002;75(1-2):201-206.
67. Boyadjiev N, Taralov Z. Red blood cell variables in highly trained pubescent athletes: a comparative analysis. *Br. J. Sports Med.* juin 2000;34(3):200-204.
68. Auersperger I, Knap B, Jerin A, Blagus R, Lainscak M, Skitek M, et al. The effects of 8 weeks of endurance running on hepcidin concentrations, inflammatory parameters, and iron status in female runners. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* févr 2012;22(1):55-63.
69. Buchman AL, Keen C, Commisso J, Killip D, Ou CN, Rognerud CL, et al. The effect of a marathon run on plasma and urine mineral and metal concentrations. *J. Am. Coll. Nutr.* avr 1998;17(2):124-127.
70. Wu H-J, Chen K-T, Shee B-W, Chang H-C, Huang Y-J, Yang R-S. Effects of 24 h ultra-marathon on biochemical and hematological parameters. *World J. Gastroenterol. Wjg.* 15 sept 2004;10(18):2711-2714.

71. Fallon KE, Sivyer G, Sivyer K, Dare A. Changes in haematological parameters and iron metabolism associated with a 1600 kilometre ultramarathon. *Br. J. Sports Med.* févr 1999;33(1):27-31; discussion 32.
72. Schumacher YO, Schmid A, Grathwohl D, Bültermann D, Berg A. Hematological indices and iron status in athletes of various sports and performances. *Med. Sci. Sports Exerc.* mai 2002;34(5):869-875.
73. Milic R, Martinovic J, Dopsaj M, Dopsaj V. Haematological and iron-related parameters in male and female athletes according to different metabolic energy demands. *Eur. J. Appl. Physiol.* mars 2011;111(3):449-458.
74. Newlin MK, Williams S, McNamara T, Tjalsma H, Swinkels DW, Haymes EM. The effects of acute exercise bouts on hepcidin in women. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* avr 2012;22(2):79-88.
75. Ronsen O, Lea T, Bahr R, Pedersen BK. Enhanced plasma IL-6 and IL-1ra responses to repeated vs. single bouts of prolonged cycling in elite athletes. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985. juin 2002;92(6):2547-2553.
76. Peeling P, Dawson B, Goodman C, Landers G, Wiegerinck ET, Swinkels DW, et al. Cumulative effects of consecutive running sessions on hemolysis, inflammation and hepcidin activity. *Eur. J. Appl. Physiol.* mai 2009;106(1):51-59.
77. Peeling P, Dawson B, Goodman C, Landers G, Trinder D. Athletic induced iron deficiency: new insights into the role of inflammation, cytokines and hormones. *Eur. J. Appl. Physiol.* juill 2008;103(4):381-391.
78. Roecker L, Meier-Buttermilch R, Brechtel L, Nemeth E, Ganz T. Iron-regulatory protein hepcidin is increased in female athletes after a marathon. *Eur. J. Appl. Physiol.* déc 2005;95(5-6):569-571.
79. Telford RD, Sly GJ, Hahn AG, Cunningham RB, Bryant C, Smith JA. Footstrike is the major cause of hemolysis during running. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985. janv 2003;94(1):38-42.
80. Wilkinson JG, Martin DT, Adams AA, Liebman M. Iron status in cyclists during high-intensity interval training and recovery. *Int. J. Sports Med.* nov 2002;23(8):544-548.
81. Ostojic SM, Ahmetovic Z. Indicators of iron status in elite soccer players during the sports season. *Int. J. Lab. Hematol.* août 2009;31(4):447-452.
82. McClung JP, Karl JP, Cable SJ, Williams KW, Young AJ, Lieberman HR. Longitudinal decrements in iron status during military training in female soldiers. *Br. J. Nutr.* août 2009;102(4):605-609.
83. Troadec M-B, Lainé F, Daniel V, Rochcongar P, Ropert M, Cabillic F, et al. Daily regulation of serum and urinary hepcidin is not influenced by submaximal cycling exercise in humans with normal iron metabolism. *Eur. J. Appl. Physiol.* juin 2009;106(3):435-443.

84. Peeling P. Exercise as a mediator of hepcidin activity in athletes. *Eur. J. Appl. Physiol.* nov 2010;110(5):877-883.
85. Rockey DC, Cello JP. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *N. Engl. J. Med.* 2 déc 1993;329(23):1691-1695.
86. Nachtigall D, Nielsen P, Fischer R, Engelhardt R, Gabbe EE. Iron deficiency in distance runners. A reinvestigation using Fe-labelling and non-invasive liver iron quantification. *Int. J. Sports Med.* oct 1996;17(7):473-479.
87. Rudzki SJ, Hazard H, Collinson D. Gastrointestinal blood loss in triathletes: it's etiology and relationship to sports anaemia. *Aust. J. Sci. Med. Sport.* mars 1995;27(1):3-8.
88. Abarbanel J, Benet AE, Lask D, Kimche D. Sports hematuria. *J. Urol.* mai 1990;143(5):887-890.
89. Haymes EM, Lamanca JJ. Iron loss in runners during exercise. Implications and recommendations. *Sports Med. Auckl. Nz.* mai 1989;7(5):277-285.
90. Waller MF, Haymes EM. The effects of heat and exercise on sweat iron loss. *Med. Sci. Sports Exerc.* févr 1996;28(2):197-203.
91. Babić Z, Papa B, Sikirika-Bosnjaković M, Prkacin I, Misigoj-Duraković M, Katicić M. Occult gastrointestinal bleeding in rugby player. *J. Sports Med. Phys. Fitness.* sept 2001;41(3):399-402.
92. Weight LM, Byrne MJ, Jacobs P. Haemolytic effects of exercise. *Clin. Sci. Lond. Engl.* 1979. août 1991;81(2):147-152.
93. Zhu YI, Haas JD. Altered metabolic response of iron-depleted nonanemic women during a 15-km time trial. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985. mai 1998;84(5):1768-1775.
94. Yanovich R, Merkel D, Israeli E, Evans RK, Erlich T, Moran DS. Anemia, iron deficiency, and stress fractures in female combatants during 16 months. *J. Strength Cond. Res. Natl. Strength Cond. Assoc.* déc 2011;25(12):3412-3421.
95. Martinović J, Dopsaj V, Kotur-Stevuljević J, Dopsaj M, Vujović A, Stefanović A, et al. Oxidative stress biomarker monitoring in elite women volleyball athletes during a 6-week training period. *J. Strength Cond. Res. Natl. Strength Cond. Assoc.* mai 2011;25(5):1360-1367.
96. Martinović J, Kotur-Stevuljević J, Dopsaj V, Dopsaj M, Stefanović A, Kasum G. Paraoxonase activity in athletes with depleted iron stores and iron-deficient erythropoiesis. *Clin. Biochem.* oct 2010;43(15):1225-1229.
97. Qian ZM. Nitric oxide and changes of iron metabolism in exercise. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* nov 2002;77(4):529-536.

98. Sawka MN, Convertino VA, Eichner ER, Schnieder SM, Young AJ. Blood volume: importance and adaptations to exercise training, environmental stresses, and trauma/sickness. *Med. Sci. Sports Exerc.* févr 2000;32(2):332-348.
99. Nielsen P, Nachtigall D. Iron supplementation in athletes. Current recommendations. *Sports Med. Auckl. Nz.* oct 1998;26(4):207-216.
100. Fallon KE, Fallon SK, Boston T. The acute phase response and exercise: court and field sports. *Br. J. Sports Med.* juin 2001;35(3):170-173.
101. Dickson DN, Wilkinson RL, Noakes TD. Effects of ultra-marathon training and racing on hematologic parameters and serum ferritin levels in well-trained athletes. *Int. J. Sports Med.* mai 1982;3(2):111-117.
102. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Invest.* mai 2004;113(9):1271-1276.
103. Beard J, Tobin B. Iron status and exercise. *Am. J. Clin. Nutr.* août 2000;72(2 Suppl):594S-7S.
104. Nead KG, Halterman JS, Kaczorowski JM, Auinger P, Weitzman M. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency. *Pediatrics.* juill 2004;114(1):104-108.
105. DellaValle DM, Haas JD. Impact of iron depletion without anemia on performance in trained endurance athletes at the beginning of a training season: a study of female collegiate rowers. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* déc 2011;21(6):501-506.
106. Mann SK, Kaur S, Bains K. Iron and energy supplementation improves the physical work capacity of female college students. *Food Nutr. Bull.* mars 2002;23(1):57-64.
107. Waldvogel S, Pedrazzini B, Vaucher P, Bize R, Cornuz J, Tissot J-D, et al. Clinical evaluation of iron treatment efficiency among non-anemic but iron-deficient female blood donors: a randomized controlled trial. *Bmc Med.* 2012;10:8.
108. Radjen S, Radjen G, Zivotic-Vanovic M, Radakovic S, Vasiljevic N, Stojanovic D. Effect of iron supplementation on maximal oxygen uptake in female athletes. *Vojnosanit. Pregl.* 2011;68(2):130-135.
109. Escanero JF, Villanueva J, Rojo A, Herrera A, del Diego C, Guerra M. Iron stores in professional athletes throughout the sports season. *Physiol. Behav.* oct 1997;62(4):811-814.
110. Hinton PS, Giordano C, Brownlie T, Haas JD. Iron supplementation improves endurance after training in iron-depleted, nonanemic women. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985. mars 2000;88(3):1103-1111.
111. Rowland TW, Deisroth MB, Green GM, Kelleher JF. The effect of iron therapy on the exercise capacity of nonanemic iron-deficient adolescent runners. *Am. J. Dis. Child.*

1960. févr 1988;142(2):165-169.

112. Brutsaert TD, Hernandez-Cordero S, Rivera J, Viola T, Hughes G, Haas JD. Iron supplementation improves progressive fatigue resistance during dynamic knee extensor exercise in iron-depleted, nonanemic women. *Am. J. Clin. Nutr.* févr 2003;77(2):441-448.
113. Lu H-K, Hsieh C-C, Hsu J-J, Yang Y-K, Chou H-N. Preventive effects of *Spirulina platensis* on skeletal muscle damage under exercise-induced oxidative stress. *Eur. J. Appl. Physiol.* sept 2006;98(2):220-226.
114. Friedmann B, Weller E, Mairbaurl H, Bärtsch P. Effects of iron repletion on blood volume and performance capacity in young athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* mai 2001;33(5):741-746.
115. Brownlie T 4th, Utermohlen V, Hinton PS, Haas JD. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *Am. J. Clin. Nutr.* mars 2004;79(3):437-443.
116. Brownlie T 4th, Utermohlen V, Hinton PS, Giordano C, Haas JD. Marginal iron deficiency without anemia impairs aerobic adaptation among previously untrained women. *Am. J. Clin. Nutr.* avr 2002;75(4):734-742.
117. Celsing F, Blomstrand E, Werner B, Pihlstedt P, Ekblom B. Effects of iron deficiency on endurance and muscle enzyme activity in man. *Med. Sci. Sports Exerc.* avr 1986;18(2):156-161.
118. Magazanik A, Weinstein Y, Abarbanel J, Lewinski U, Shapiro Y, Inbar O, et al. Effect of an iron supplement on body iron status and aerobic capacity of young training women. *Eur. J. Appl. Physiol.* 1991;62(5):317-323.
119. Rodenberg RE, Gustafson S. Iron as an ergogenic aid: ironclad evidence? *Curr. Sports Med. Rep.* juill 2007;6(4):258-264.
120. Martínez AC, Cámara FJN, Vicente GV. Status and metabolism of iron in elite sportsmen during a period of professional competition. *Biol. Trace Elem. Res.* 1 déc 2002;89(3):205-213.
121. Klingshirn LA, Pate RR, Bourque SP, Davis JM, Sargent RG. Effect of iron supplementation on endurance capacity in iron-depleted female runners. *Med. Sci. Sports Exerc.* juill 1992;24(7):819-824.
122. Newhouse IJ, Clement DB, Taunton JE, McKenzie DC. The effects of prelatent/latent iron deficiency on physical work capacity. *Med. Sci. Sports Exerc.* juin 1989;21(3):263-268.
123. Barla C, Chichmanian RM, Mignot G, Balarac N, Poiree JC. Influence d'une supplémentation en fer sur les performances de coureurs de fond. *Médecine Sport.* 1991;65(0002):00094-00096.

124. Garza D, Shrier I, Kohl HW 3rd, Ford P, Brown M, Matheson GO. The clinical value of serum ferritin tests in endurance athletes. *Clin. J. Sport Med. Off. J. Can. Acad. Sport Med.* janv 1997;7(1):46-53.
125. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin. Chem.* janv 1998;44(1):45-51.
126. Deugnier Y, Loréal O, Carré F, Duvallet A, Zoulim F, Vinel JP, et al. Increased body iron stores in elite road cyclists. *Med. Sci. Sports Exerc.* mai 2002;34(5):876-880.
127. Ciocca M. Medication and supplement use by athletes. *Clin. Sports Med.* juill 2005;24(3):719-738, x-xi.
128. Schmidt W, Biermann B, Winchenbach P, Lison S, Böning D. How valid is the determination of hematocrit values to detect blood manipulations? *Int. J. Sports Med.* févr 2000;21(2):133-138.
129. Liste des substances et méthodes interdites [Internet]. Français. [cité 21 mai 2013]. Disponible sur: <http://list.wada-ama.org/fr/by-substance/>
130. Kehrer JP. The Haber-Weiss reaction and mechanisms of toxicity. *Toxicology.* 14 août 2000;149(1):43-50.
131. Schümann K, Eittle T, Szegner B, Elsenhans B, Solomons NW. On risks and benefits of iron supplementation recommendations for iron intake revisited. *J. Trace Elem. Med. Biol. Organ Soc. Miner. Trace Elem. Gms.* 2007;21(3):147-168.
132. Tuomainen T-P, Loft S, Nyssönen K, Punnonen K, Salonen JT, Poulsen HE. Body iron is a contributor to oxidative damage of DNA. *Free Radic. Res.* mars 2007;41(3):324-328.
133. Weiss G. Genetic mechanisms and modifying factors in hereditary hemochromatosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* janv 2010;7(1):50-58.
134. Zotter H, Robinson N, Zorzoli M, Schattenberg L, Saugy M, Mangin P. Abnormally high serum ferritin levels among professional road cyclists. *Br. J. Sports Med.* déc 2004;38(6):704-708.
135. Lippi G, Schena F, Franchini M, Salvagno GL, Guidi GC. Serum ferritin as a marker of potential biochemical iron overload in athletes. *Clin. J. Sport Med. Off. J. Can. Acad. Sport Med.* sept 2005;15(5):356-358.
136. Huang X. Iron overload and its association with cancer risk in humans: evidence for iron as a carcinogenic metal. *Mutat. Res.* 10 déc 2003;533(1-2):153-171.
137. Hercberg S, Estaquio C, Czernichow S, Mennen L, Noisette N, Bertrais S, et al. Iron status and risk of cancers in the SU.VI.MAX cohort. *J. Nutr.* nov 2005;135(11):2664-2668.

138. Hellerbrand C, Pöppel A, Hartmann A, Schölmerich J, Lock G. HFE C282Y heterozygosity in hepatocellular carcinoma: evidence for an increased prevalence. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pr. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* juill 2003;1(4):279-284.
139. Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc. Nutr. Soc.* août 2008;67(3):253-256.
140. Bohic S, Ghersi-Egea J-F, Gibon J, Paoletti P, Arnaud J, Hunot S, et al. Rôles biologiques des éléments traces dans le cerveau – exemples du Zn et du Fe. *Rev. Neurol. (Paris)*. avril 2011;167(4):269-279.
141. Lykkesfeldt J, Morgan E, Christen S, Skovgaard LT, Moos T. Oxidative stress and damage in liver, but not in brain, of Fischer 344 rats subjected to dietary iron supplementation with lipid-soluble [(3,5,5-trimethylhexanoyl)ferrocene]. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2007;21(3):145-155.
142. Salonen JT, Nyssönen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppänen R, Salonen R. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation*. sept 1992;86(3):803-811.
143. Rajpathak SN, Wylie-Rosett J, Gunter MJ, Negassa A, Kabat GC, Rohan TE, et al. Biomarkers of body iron stores and risk of developing type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* mai 2009;11(5):472-479.
144. Meroño T, Rosso LG, Sorroche P, Boero L, Arbelbide J, Brites F. High risk of cardiovascular disease in iron overload patients. *Eur. J. Clin. Invest.* mai 2011;41(5):479-486.
145. Rajpathak SN, Crandall JP, Wylie-Rosett J, Kabat GC, Rohan TE, Hu FB. The role of iron in type 2 diabetes in humans. *Biochim. Biophys. Acta.* juill 2009;1790(7):671-681.
146. Vantghem M-C, Girardot C, Boulogne A, Wemeau J-L. Relations entre surcharges en fer et insulino-résistance. *Presse Médicale*. 2005;34(19):1391-1398.
147. Pietrangelo A. Iron in NASH, chronic liver diseases and HCC: how much iron is too much? *J. Hepatol.* févr 2009;50(2):249-251.
148. Hua NW, Stoohs RA, Facchini FS. Low iron status and enhanced insulin sensitivity in lacto-ovo vegetarians. *Br. J. Nutr.* oct 2001;86(4):515-519.
149. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Bugianesi E, Marchesini G, Manzini P, et al. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study. *Am. J. Gastroenterol.* juin 2007;102(6):1251-1258.
150. Haap M, Machann J, von Friedeburg C, Schick F, Stefan N, Schwenzer NF, et al. Insulin sensitivity and liver fat: role of iron load. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* juin

2011;96(6):E958-961.

151. Geissler C, Singh M. Iron, meat and health. *Nutrients*. mars 2011;3(3):283-316.
152. Dubnov G, Foldes AJ, Mann G, Magazanik A, Siderer M, Constantini N. High prevalence of iron deficiency and anemia in female military recruits. *Mil. Med.* sept 2006;171(9):866-869.
153. Israeli E, Merkel D, Constantini N, Yanovich R, Evans RK, Shahar D, et al. Iron deficiency and the role of nutrition among female military recruits. *Med. Sci. Sports Exerc.* nov 2008;40(11 Suppl):S685-690.
154. AFSSA. Avis relatif à une demande d'évaluation du concept de la « micronutrition » utilisé dans l'alimentation des sportifs [Internet]. 2003 [cité 21 mai 2013]. Disponible sur: <http://www.anses.fr/fr/search/site/micronutrition?iso1=fr&iso2=en>
155. Binet C. Métabolisme du Fer : apports, absorption, transport, réserves, méthodes d'exploration [Internet]. Faculté de Médecine de Tours; 2009. Disponible sur: <http://fmc.med.univ-tours.fr/Pages/Hemato/DES/A5-fer2009.pdf>
156. ANSES. Teneurs en fer (mg) par constituant pour 100 grammes d'aliment comestible.
157. Soucheyre V, Guy-Grand B, Pascal G. Teneur et biodisponibilité du fer héminique et non héminique dans la viande et les abats de bœuf : influence de la conservation et de la cuisson. *Cah. Nutr. Diététique*. 2008;43(HS1).
158. Barr SI, Rideout CA. Nutritional considerations for vegetarian athletes. *Nutr.* Burbank Los Angeles Cty. Calif. août 2004;20(7-8):696-703.
159. Nieman DC, Davis JM, Henson DA, Walberg-Rankin J, Shute M, Dumke CL, et al. Carbohydrate ingestion influences skeletal muscle cytokine mRNA and plasma cytokine levels after a 3-h run. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985. mai 2003;94(5):1917-1925.
160. McAnulty SR, McAnulty LS, Nieman DC, Morrow JD, Utter AC, Henson DA, et al. Influence of carbohydrate ingestion on oxidative stress and plasma antioxidant potential following a 3 h run. *Free Radic. Res.* août 2003;37(8):835-840.
161. Boisseau N. Nutrition et bioénergétique du sportif: bases fondamentales. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2005.
162. Décret no 96-307 du 10 avril 1996 complétant le décret du 15 avril 1912 pris pour l'application de la loi du 1er août 1905 sur les fraudes et falsifications en matière de produits ou de services en ce qui concerne les denrées alimentaires. 96-307 avr 10, 1996.
163. Décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. 2006-352 mars 20, 2006.
164. Directive Européenne n°2002-46 du 10 juin 2002 2002/46/CE relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les compléments

alimentaires.

165. Huang S-HS, Johnson K, Pipe AL. The use of dietary supplements and medications by Canadian athletes at the Atlanta and Sydney Olympic Games. *Clin. J. Sport Med. Off. J. Can. Acad. Sport Med.* janv 2006;16(1):27-33.
166. Lun V, Erdman KA, Fung TS, Reimer RA. Dietary supplementation practices in Canadian high-performance athletes. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* févr 2012;22(1):31-37.
167. Directive 2008/100/CE de la Commission modifiant la directive 90/496/CEE du Conseil relative à l'étiquetage nutritionnel des denrées alimentaires en ce qui concerne les apports journaliers recommandés, les coefficients de conversion pour le calcul de la valeur énergétique et les définitions.
168. Drueke T, Gairard A, Guegen L, Hercberg S. Minéraux en alimentation humaine. Apports nutritionnels recommandés pour divers groupes d'individus bien portants. Actualisation du calcium, du fer, du phosphore et du magnésium. *Cah. Nutr. Diététique* 1986 Vol 21 Issue 5 P339-356 16p Ref 112 [Internet]. Masson. Paris; 1986 [cité 21 mai 2013]; Disponible sur: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=7935740>.
169. Fehr J. Diagnostic et traitement de la carence en fer sans anémie. *Gérontologie.* 4 nov 2009;Volume 224(40):2229-2234.
170. Rabovsky AB, Komarov AM, Ivie JS, Buettner GR. Minimization of free radical damage by metal catalysis of multivitamin/multimineral supplements. *Nutr. J.* 2010;9:61.
171. Curtay J-P, Schotter É. *Nutrithérapie: bases scientifiques et pratique médicale.* Embourg (Belgique): Testez éd.; 2008.
172. Spiruline, algue des sportifs [Internet]. [cité 4 juin 2013]. Disponible sur: <http://entrainement-sportif.fr/spiruline.htm>

*Faculté de Pharmacie,
Université Joseph Fourier Grenoble I.*



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».