

A PROPOS DES CONSÉQUENCES DU DÉFICIT EN FER SUR L'APTITUDE PHYSIQUE

G. MOUTON⁽¹⁾, F. E. SLUSE⁽²⁾, A. WELTER⁽³⁾, A. BERTRAND⁽⁴⁾, J. L. CABAY⁽⁵⁾,
G. CAMUS⁽⁶⁾

Résumé

Le développement d'une déficience en fer chez un individu sédentaire provoque, à la longue, l'apparition d'une anémie ferriprive, accompagnée de plaintes d'asthénie. Chez un sportif, les stades plus précoces d'une carence martiale correspondent déjà à une baisse des performances et à la méforme. Il semble par conséquent utile, et ce plus particulièrement chez les sportifs, de détecter précocement le développement d'une déficience en fer par l'intermédiaire du dosage de la ferritine. La surveillance de son taux sérique, bien corrélé avec l'état des réserves en fer dans les moelles hématopoïétiques, permet d'instaurer une thérapeutique martiale préventive dès les premiers signes de déplétion.

Les causes de la chute des performances physiques en cas de déficience ferrique sans anémie ne sont pas bien établies. Une hypothèse de travail intéressante chez le rat consiste à invoquer la raréfaction du matériel mitochondrial chez les sujets carencés, d'où une corrosion membranaire accrue par les radicaux libres.

Le dosage de la ferritine et du fer dans le sang des sportifs révèle fréquemment l'existence d'une déplétion significative des réserves de fer. On distingue habituellement trois stades dans les manifestations d'un déficit en fer d'importance croissante. Le premier stade est une réduction des réserves de fer de la moelle osseuse caractérisé par la raréfaction, voire la disparition des granules d'hémossidérine des cellules réticulo-endothéliales. La mise en évidence de ce premier stade peut être effectuée par le dosage de la ferritine sérique. Cette méthode est fondée sur les résultats de travaux qui ont montré que la ferritine sérique est étroitement corrélée au contenu en fer de la moelle osseuse (Jacobs et coll., 1972; Lipschitz et coll., 1974). A ce stade, le fer puisé dans les réserves permet de maintenir l'érythropoïèse à un niveau normal, ce qui explique l'absence de modifications des autres paramètres sanguins en rapport avec le métabolisme du fer. Le taux de fer sérique et l'hémoglobinémie restent inchangés. En un deuxième stade, on note une diminution significative du taux de fer sérique sans conséquence pour les globules rouges. Ce stade intermédiaire se caractérise également par la baisse du coefficient de saturation de la transferrine, protéine transporteuse du fer dans le sang. Le troisième stade correspond à l'anémie ferriprive. Il résulte des troubles de l'érythropoïèse se manifestant par une diminution de l'hémoglobinémie et de l'hématocrite, en relation avec une microcytose érythrocytaire. Ce stade avancé de la carence martiale a fréquemment été relevé chez des sujets pratiquant un sport de manière intense et plus particulièrement la course à pied (Banister et coll., 1985; Haymes et coll., 1986; Yoshimura, 1970; Frederickson et coll., 1983; Hunding et coll., 1981).

Les causes possibles du déficit en fer des sportifs — en dehors des hémorragies d'origine traumatique — sont l'hémolyse (Dufaux et coll., 1981), les pertes de fer par voies sudorale (Ehn et coll., 1978, 1980) et urinaire (Blacklok, 1977) et la réduction de l'absorption intestinale du fer (Ehn et coll., 1978, 1980). Certains évoquent également les modifications du régime alimentaire appauvri en viande notamment chez les coureurs de demi-fond. Chez la femme, les pertes de sang menstruelles s'ajoutent à ces différentes causes. L'importance relative de ces différents facteurs dans l'épuisement des réserves de fer reste à préciser.

(¹) Médecine générale, entraîneur d'athlétisme.

(²) Agrégé de Faculté, Université de Liège, Unité de Bioénergétique et de Biochimie spéciale de l'Exercice, Laboratoire de Biochimie et Physiologie générales (succession du Pr. C. Liébecq).

(³) Pharmacien, biologiste, (⁴) Docteur en médecine, licencié en biologie clinique, Laboratoire du Vieux Mayeur à Liège.

(⁵) Etudiant en médecine.

(⁶) Chercheur qualifié du FNRS, Université de Liège, Laboratoire de Physiologie humaine appliquée (succession du Pr. J. Lecomte).

Les conséquences d'un déficit en fer sur l'aptitude physique ont été étudiées chez l'homme et chez l'animal. Toutes ces études ont montré qu'une anémie sévère entraîne une diminution systématique des performances. Pour Davies et coll. (1984), ce phénomène s'expliquerait à la fois par la réduction de la consommation maximale d'oxygène ($\dot{V}_{O_2}^{max}$) et par la réduction de la capacité oxydative des muscles striés squelettiques. Ces auteurs ont rendu des rats anémiques (hémoglobininémie = 3,9 g/dl contre 14,2 g/dl chez les témoins) en leur faisant absorber une nourriture appauvrie en fer. Ils ont observé que la ($\dot{V}_{O_2}^{max}$) des rats anémiques était réduite de 50 % et que la durée maximale pendant laquelle ils pouvaient courir à vitesse sous-maximale sur tapis roulant (temps-limite, t_{lim}) était réduite de 90 % par rapport aux témoins. La restauration de l'hémoglobininémie des rats déficients à 9,5 g/dl par transfusion ramenait leur $\dot{V}_{O_2}^{max}$ à 85 % de la valeur normale mais était sans effet sur le t_{lim} . Davies et coll. (1984) en ont conclu que la $\dot{V}_{O_2}^{max}$ n'était pas le seul déterminant physiologique de la performance mesurée par le t_{lim} .

Cette conclusion est en accord avec les résultats obtenus par Mc Lane et coll. (1981). Ces auteurs ont comparé la diminution de tension exercée par une préparation neuromusculaire isolée et perfusée *in situ*, lors de la stimulation électrique du nerf moteur, chez des rats normaux et chez des rats ayant reçu une nourriture appauvrie en fer. Ils ont montré que la réduction de force exercée au cours du temps par les muscles des rats carencés était significativement plus importante que celle des rats témoins. Mc Lane et coll. (1981) expliquent leurs résultats par une production accrue d'acide lactique due à la diminution du pouvoir oxydatif des muscles des rats carencés. Soulignons le fait que le pouvoir oxyphorique du liquide de perfusion utilisé était identique pour les rats déficients et pour les témoins, ce qui permet d'exclure tout effet de la carence martiale sur le transport de l'oxygène jusqu'à la membrane cellulaire. Ces travaux amènent à penser qu'un déficit en fer au stade 1 ou 2 sans anémie pourrait être responsable d'une diminution de l'aptitude physique sans réduction de la $\dot{V}_{O_2}^{max}$.

La plupart des données de la littérature suggèrent qu'un déficit en fer est susceptible de réduire l'aptitude physique indépendamment de tout effet sur le pouvoir oxyphorique du sang. Chez l'homme, les arguments expérimentaux en faveur de cette hypothèse sont indirects. Ericsson (1970) a constaté que l'aptitude physique de sujets masculins et féminins non-anémiques et âgés de 58 à 71 ans était améliorée par l'absorption quotidienne de 120 mg de fumarate de fer *per os* sans modification de leur hémoglobininémie ni de leur taux de fer sérique. Ohira et coll. (1979) rapportent une augmentation de la capacité de travail chez dix patients anémiques traités pour leur déficit en fer. Selon ces auteurs, cet effet thérapeutique précoce est indépendant de l'augmentation de l'hémoglobininémie. Wishnitzer et coll. (1983) ont également constaté une amélioration des performances de quatre coureurs à pied deux à cinq jours après le début d'un traitement destiné à corriger leur déficit en fer. Comme Ohira et coll. (1979), Wishnitzer et coll. (1983) ont montré que cet effet n'était pas dû à l'augmentation de l'hémoglobininémie ni à celle du nombre d'hématies.

Ces expériences réalisées chez le rat et chez l'homme permettent de conclure qu'un déficit en fer sans anémie est susceptible de réduire l'aptitude physique. Mais les travaux de Celsing et coll. (1986) vont apparemment à l'encontre de cette conclusion. Ces auteurs ont provoqué un déficit en fer chez neuf sujets par phlébotomie. Ils ont montré que le t_{lim} sur tapis roulant n'était pas modifié si la perte d'hémoglobine était compensée par transfusion de globules rouges. Cette observation contradictoire s'explique peut-être par le fait qu'en dépit d'une déplétion significative des réserves de fer, l'activité maximale de différentes enzymes musculaires catalysant des réactions du métabolisme aérobie était restée inchangée.

Les effets de régimes ferriprives (8 semaines) sur l'énergétique mitochondriale étudiés chez le rat (Davies et coll., 1982) ont montré une corrélation significative entre la capacité oxydative des mitochondries et l'endurance (temps-limite). La déplétion en fer provoque une diminution du contenu musculaire en mitochondries (30 %) et une réduction de l'activité spécifique maximum de diverses oxydases mitochondriales (pyruvate, malate, succinate,

glycérophosphate, cytochrome c, NADH) associée à une diminution de la teneur en cytochromes, flavoprotéines et ferrosulfoprotéines. La combinaison de ces séquelles conduit à une réduction de 60 à 85 % des capacités oxydatives du muscle concomitante à une chute de 90 % du temps-limite. Les caractéristiques du couplage énergétique à savoir ADP/O (nombre de moles d'ATP formées par atome d'oxygène consommé) et l'index respiratoire ne sont pas affectés, ce qui implique une efficacité normale de la phosphorylation oxydative. Par conséquent, la vitesse de production d'ATP par les mitochondries est diminuée dans les mêmes proportions que la consommation d'oxygène par les mitochondries.

Deux protocoles expérimentaux permettent de distinguer les effets de l'anémie de ceux de la déplétion en fer musculaire. D'une part, les rats déficients peuvent recevoir un régime normal et on peut suivre la cinétique de récupération de leur capacité physique en parallèle avec la récupération de leur hémoglobinémie et des capacités oxydatives mitochondriales. La récupération de la $\dot{V}_{O_2}^{max}$ est parallèle à l'évolution de l'hématocrite et se manifeste de manière significative dès le troisième jour. Les récupérations de l'endurance et de la capacité oxydative sont également parallèles mais ne se manifestent pas avant le cinquième jour. D'autre part, on peut restaurer l'hémoglobinémie par transfusion et ramener la $\dot{V}_{O_2}^{max}$ à une valeur proche de la normale. Dans ces conditions, les capacités oxydatives du muscle ne sont évidemment pas restaurées, pas plus que l'endurance (Davies et coll., 1984). Il apparaît dès lors que le pouvoir oxyphorique du sang est le facteur limitant principal du travail aérobique maximum ($\dot{V}_{O_2}^{max}$) tandis que la capacité oxydative du muscle contrôle la durée du travail sous-maximum. Un argument en faveur de cette proposition est l'augmentation, chez le rat soumis à l'entraînement en endurance, de la teneur en mitochondries (100 %) et, dans les mêmes proportions, de la capacité oxydative du tissu musculaire (Davies et coll., 1981). Dans ces conditions, la capacité en endurance augmente de 400 % alors que la $\dot{V}_{O_2}^{max}$ ne s'accroît que de 14 %. La capacité oxydative tissulaire ne limite donc pas la $\dot{V}_{O_2}^{max}$ chez l'animal entraîné ni chez le rat témoin d'ailleurs.

Des calculs relativement simples montrent que la capacité de l'oxydase terminale (cytochrome c oxydase) est cinq fois plus grande que la $\dot{V}_{O_2}^{max}$ chez le rat entraîné et deux fois et demi plus grande chez le rat témoin. Il faut donc admettre que des facteurs limitants empêchent l'utilisation de la capacité oxydative du tissu pendant le travail aérobique maximum, quel que soit l'état d'entraînement du sujet. Par conséquent, la capacité oxydative tissulaire ne limite évidemment pas la $\dot{V}_{O_2}^{max}$ d'un travail sous-maximum. Toutefois, cette affirmation n'est pas aussi triviale qu'il y paraît. En effet, quel est l'inducteur de l'augmentation de la capacité oxydative tissulaire lors de l'entraînement en endurance ? Quel peut bien être l'intérêt de cette augmentation puisque la respiration mitochondriale n'est apparemment pas un facteur limitant ? Comment expliquer que l'augmentation de l'activité d'un processus non limitant augmente l'endurance ? Ces questions sont encore plus pertinentes si on se rappelle qu'une diminution de 60 à 85 % des capacités oxydatives tissulaires lors de la déplétion ferrique affecte à peine la $\dot{V}_{O_2}^{max}$ (après transfusion) alors qu'elle provoque l'effondrement de l'endurance (Davies et coll., 1984).

Nous croyons qu'une hypothèse explicative unique peut rendre compte de ces observations et répondre de manière satisfaisante à ces interrogations. Chez le rat normal, les chaînes respiratoires mitochondriales fonctionnent à environ 40 % de leur vitesse maximale, chez le rat entraîné, à 20 % et chez les rats déficients en fer musculaire, après transfusion, à 100 % de leur vitesse maximale et cela, pour une même $\dot{V}_{O_2}^{max}$. On sait que les réactions d'oxydo-réduction de la chaîne respiratoire produisent des radicaux libres potentiellement dangereux pour l'intégrité des membranes et que la vitesse de leur production est en relation directe avec la vitesse de la consommation d'oxygène. Une altération de membrane des mitochondries est susceptible de provoquer des perturbations de sa perméabilité et de l'efficacité de la phosphorylation oxydative, avec diminution de la production en ATP par molécule d'oxygène consommée. Les conséquences de cette « corrosion » mitochondriale par les radicaux libres produits par la chaîne respiratoire seraient d'autant plus graves que la teneur en mitochondries des muscles est plus faible et que les chaînes respiratoires sont dès

lors relativement plus sollicitées au cours de l'exercice. Chez le rat déficient, les radicaux libres produits à une vitesse maximale par le nombre restreint de mitochondries auraient un effet corrosif sur ces dernières, ce qui réduirait l'efficacité du couplage entre la respiration et la production d'énergie très tôt après le début de l'exercice. Il en résulte une sollicitation plus importante de la glycolyse avec augmentation de la production d'acide lactique (observé) et arrêt précoce de l'exercice. Chez le rat normal entraîné en endurance, les radicaux libres sont produits à une vitesse inférieure et éliminés plus rapidement puisque l'activité de la superoxyde dismutase et de la catalase est augmentée par l'entraînement (Jenkins, 1983), ce qui provoque une « corrosion » ralentie de la membrane des nombreuses mitochondries. Le métabolisme oxydatif produisant l'ATP nécessaire à l'exercice pourrait, dès lors, être maintenu très longtemps, le facteur limitant la durée de l'exercice pourrait ne plus être la corrosion membranaire mais bien la réserve en glycogène musculaire.

Il semble donc possible que l'entraînement en endurance ralentisse les dommages oxydatifs pendant l'exercice notamment par une augmentation de la teneur en mitochondries. Inversement, la chute des performances lors de déficits en fer sans anémie serait due à la diminution du contenu en mitochondries, qui sont dès lors beaucoup plus exposées à la « corrosion ».

L'ensemble des données disponibles actuellement semble bien confirmer une diminution des performances physiques chez l'individu déficient en fer, mais non encore anémique (stade 1 ou 2). L'anémie ferriprive, stade ultime de la déficience en fer (stade 3), correspond à une chute encore plus importante des capacités physiques du sujet.

Ces indications doivent conduire le médecin généraliste à rechercher une déficience en fer chez tout individu se plaignant d'asthénie ou de méforme physique en général. Vu la consommation importante de fer chez les sportifs s'entraînant intensément, le médecin du sport s'attachera à prévenir cette déficience par des conseils diététiques et des suppléments oraux en prise discontinue. Il vérifiera régulièrement non seulement l'hémoglobinémie, le fer sérique et le coefficient de saturation de la transferrine, mais surtout il dosera systématiquement la ferritine.

En effet, le dosage de la ferritine sérique lui permettra la détection précoce du développement d'une carence martiale, au stade 1. Le traitement sera dès lors plus efficace et plus court et les performances sportives seront moins affectées. Enfin, l'importance des mesures thérapeutiques à mettre en œuvre dépendra du niveau de la déficience. Ainsi, une ferritine inférieure à 20 mg/ml (sujets masculins) correspond souvent, selon nos observations, à des symptômes dépassant le strict cadre des performances sportives. Les sujets se plaignent alors d'une asthénie générale permanente, parfois de céphalées, fréquemment de douleurs musculaires aux membres inférieurs (quadricipitales la plupart du temps). Cette symptomatologie s'amende progressivement avec le retour d'une ferritine sérique au-delà de 50 mg/ml (sujets masculins). Mais, dans nombre de ces cas avancés de carence martiale, les suppléments oraux, sous forme de tablettes de sulfate ou fumarate ferreux, ne suffisent pas à l'obtention de résultats thérapeutiques rapides. Le praticien devra en outre prescrire un repos sportif complet et envisagera, si le temps presse, d'avoir recours à l'administration de fer par voie parentérale. La possibilité d'allergie aux injections de fer dextran constitue malheureusement une limitation importante à cette méthode, qui dès lors, ne se justifie que dans certains cas.

En tout cas, la prévention constitue dans ce domaine, comme dans beaucoup d'autres, la règle d'or. En effet, quels que soient les moyens thérapeutiques utilisés, le rétablissement d'un sportif profondément déficient en fer demandera plusieurs semaines.

Remerciements

Nous remercions le Laboratoire du Vieux Mayeur à Liège pour l'exécution gracieuse de l'ensemble des analyses.

Bibliographie

1. BANISTER, E. W., HAMILTON, C. L. — Variations in iron status with fatigue modelled from training in female distance runners. *Europ. J. Appl. Physiol.*, 1985, **54**, 16-23.
2. BLACKLOCK, N. S. — Bladder trauma in the long distance runners 10.000 meters hematuria. *Brit. J. Urol.*, 1977, **49**, 127-132.
3. CELSING, F., BLOMSTRAND, E., WERNER, B., PIHLSTEDT, P., EKBLUM, B. — Effects of iron deficiency on endurance and muscle enzyme activity in man. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1986, **18**, 156-161.

4. DAVIES, K. J. A., PACKER, L., BROOKS, G. A. — Biochemical adaptation of mitochondria, muscle, and whole-animal respiration to endurance training. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1981, 209, 539-554.
5. DAVIES, K. J. A., MAGUIRE, J. J., BROOKS, G. A., DALLMAN, P. R., PACKER, L. — Muscle mitochondrial bioenergetics, oxygen supply, and work capacity during dietary iron deficiency and repletion. *Amer. J. Physiol.*, 1982, 242, E418-E427.
6. DAVIES, K. J. A., DONOVAN, C. M., REFINO, C. J., BROOKS, G. A., PACKER, L., DALLMAN, P. R. — Distinguishing effects of anemia and muscle iron deficiency on exercise bioenergetics in the rat. *Amer. J. Physiol.*, 1984, 246, E535-E543.
7. DUFAUX, B., HOEDERATH, A., STREITBERGER, I., HOLLMANN, W., ASSMAN, G. — Serum ferritin, transferrin, haptoglobin, and iron in middle — and long — distance runners, elite rowers and professional racing cyclists. *Int. J. Sports Med.*, 1981, 2, 43-46.
8. EHN, L., CARLMARK, B., HOGLUND, S. — Iron in young sportsmen, in *Swimming medicine IV*. Univ. Park Press, Baltimore, 1978, 85-88.
9. EHN, L., CARLMARK, B., HOGLUND, S. — Iron states in athletes involved in intense physical activity. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1980, 12, 61-63.
10. ERICSSON, P. — The effect of iron supplementation on physical work capacity in the elderly. *Acta med. scand.*, 1970, 188, 361-374.
11. FREDERICKSON, L. A., PUHL, J. L., RUNGAN, W. S. — Effects of training on indices of iron status of young female cross-country runners. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1983, 15, 271-276.
12. HAYMES, E. M., PUHL, J. L., TEMPLES, T. E. — Training for cross-country skiing and iron status. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1986, 18, 162-167.
13. HUNDING, A., JORDAL, R., PAULEV, P. E. — Runner's anemia and iron deficiency. *Acta med. scand.*, 1981, 209, 315-318.
14. JACOBS, A., MILLER, F., WORWOOD, M. — Ferritin in the serum of normal subjects and patient with iron deficiency and iron overload. *Brit. Med. J.*, 1972, 4, 206-208.
15. JENKINS, R. R. — The role of superoxide dismutase and catalase in muscle fatigue, in KNUTTGEN, H. G., VOGEL, J. A., POORTMANS, J., Ed., *Biochemistry of Exercise. Int. Series on Sport Sciences, volume 13*. Human Kinetics Publishers, Inc., Champaign, Illinois, 1983, 467-471.
16. LIPSCHITZ, D. A., COOK, J. D., FINCH, C. A. — A clinical evaluation serum ferritin as an index of iron stores. *New Engl. J. Med.*, 1974, 290, 1213-1216.
17. MC LANE, J. A., FELL, R. D., MAC KAY, R. H., WINDER, W. W., BROWN, E. B., HOLLOSZY, J. O. — Physiological and biochemical effects of iron deficiency on rat skeletal muscle. *Amer. J. Physiol.*, 1981, 241, C47-C54.
18. OHIRA, V., EDGERTON, V. R., GARNER, G. W. — Work capacity, heart rate and blood lactate response to iron treatment. *Brit. J. Hematol.*, 1979, 41, 365-371.
19. WISHNITZER, R., VORST, E., BERREBI, A. — Bone marrow iron depression in competitive distance runners. *Int. J. Sports Med.*, 1983, 4, 27-30.
20. YOSHIMURA, H. — Anemia during physical training (sport anemia). *Nutr. Rev.*, 1970, 28, 251-253.

*

**

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. F. E. Sluse, Institut de Chimie, B6, 4000 Sart Tilman.