

Quelles sont les recommandations de bonnes pratiques au regard des biomarqueurs du fer pour la préparation et durant un stage en altitude chez l'adulte pratiquant un sport d'endurance ?

Travail de Bachelor

Defferrard Ophélie

N° matricule : 18545129

Lepori Larissa

N° matricule : 18544411

Directrice de TBSc : Mme Pijollet Claire - Maître d'enseignement HES

Membres du jury : Mme Léal Cauchy Sandra - Doctoresse au centre médical de Cressy

Genève, juillet 2021

Les prises de position, la rédaction et les conclusions de ce travail n'engagent que la responsabilité de ses auteures et en aucun cas celle de la Haute école de santé Genève, du Jury ou de la Directrice du Travail de Bachelor.

Nous attestons avoir réalisé seules le présent travail, sans avoir utilisé d'autres sources que celles indiquées dans la liste des références bibliographiques.

Dans le présent travail, le genre masculin est utilisé comme terme générique afin de faciliter la lecture et n'a aucune intention discriminatoire.

Juillet 2021

Defferrard Ophélie et Lepori Larissa

Table des matières

Abréviations	5
Définitions	6
Résumé	7
1. Introduction	8
2. Cadre de référence	9
2.1 Le fer	9
2.1.1 L'apport en fer dans la population adulte	9
2.1.2 Les symptômes d'un déficit en fer	9
2.1.3 Les besoins et les sources en fer	9
2.1.4 Métabolisme du fer	11
2.2 Le fer chez les sportifs	13
2.2.1 Apports alimentaires	13
2.2.2 Micro-hémorragies digestives	13
2.2.3 Hormones sexuelles	13
2.2.4 Autres considérations	14
2.3 Marqueurs biologiques.....	15
2.4 Résoudre un déficit en fer	18
2.4.1 Moment idéal pour la supplémentation	18
2.5 L'altitude	19
2.5.1 Les stages en altitude.....	19
2.5.2 Le phénomène de l'hypoxie	19
2.5.3 Buts de l'entraînement en hypoxie.....	20
2.5.4 Le fer en altitude.....	20
3. Justification du travail et objectifs	21
3.1 Justification du travail.....	21
3.2 Question de recherche.....	21
3.3 But et hypothèse	22
3.4 Objectifs.....	22
4. Méthodologie	23
4.1 Type d'étude	23
4.2 Stratégies de recherche	23
4.2.1 Concepts & mots clés	23
4.2.2 PubMed.....	24
4.2.3 Cinhal	25
4.2.4 Critères d'inclusion	25
4.2.5 Critères d'exclusion	25
4.3 Sélection des articles	25
4.4 Evaluation de la qualité des articles	26
4.5 Extraction des données.....	28

5. Résultats	29
5.1 Caractéristiques des études	29
5.2 Caractéristiques de la population	31
5.3 Caractéristiques des méthodologies	31
5.3.1 Mise en groupe	31
5.3.2 Compliance des participants	32
5.4 Caractéristiques des interventions	34
5.4.1 Supplémentation	34
5.5 Caractéristiques des résultats	37
5.5.1 La masse d'hémoglobine	37
5.5.2 L'hémoglobine	38
5.5.3 La ferritine	39
5.5.4 Autres biomarqueurs du fer	39
5.5.5 VO _{2max}	40
5.5.6 Apports alimentaires	40
5.5.7 Symptômes gastro-intestinaux	40
6. Discussion	41
6.1 Rappel des résultats saillants	41
6.1.1 Masse d'hémoglobine (Hbmass)	41
6.1.2 Autres biomarqueurs du fer	42
6.1.3 VO _{2max}	43
6.1.4 Apports alimentaires	43
6.2 Les biais et les limites des études	43
6.2.1 Biais et limites liés à l'évaluation des apports alimentaires	43
6.2.2 Biais et limites liés à l'exposition à l'altitude	44
6.2.3 Biais et limites liés aux caractéristiques de la population	44
6.2.4 Biais et limites liés à la récolte et à l'analyse des données	44
6.2.5 Biais et limites liés à l'évaluation de la compliance	44
6.2.6 Biais et limites liés à la méthodologie	45
6.2.7 Biais et limites générales	45
6.3 Biais, limites et points forts de notre travail	45
6.4 Recommandations tirées	46
6.5 Perspectives	47
7. Conclusion	48
8. Remerciements	49
9. Références bibliographiques	50
10. Annexes	56
10.1 Protocole du travail de Bachelor	56

Abréviations

AOX	Antioxydant
CIO	Comité International Olympique
Ciqual	Table de compositions nutritionnelles des aliments de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)
CO	Méthode de réinspiration au monoxyde de carbone
CO₂	Dioxyde de carbone
EPO	Erythropoïétine
ERFE	Erythroferrone
FFQ	Food Frequency Questionnaire
GR	Globule(s) rouge(s)
Hb	Hémoglobine
Hbmass	Masse d'hémoglobine circulante
LHTH	Living high and training high
LHTL	Living high and training low
LLTH	Living low and training high
OMS	Organisation mondiale de la Santé
O₂	Oxygène
RCV	Volume d'un globule rouge
R24	Rappel de 24h
RCT	Essai clinique randomisé
VO_{2max}	Volume d'oxygène maximal

Définitions

Déficit en fer : ce terme est utilisé dans ce travail pour résumer les 3 stades d'une diminution des réserves en fer*

Erythropoïèse : production de globules rouges dans la moëlle osseuse

Erythropoïétine : hormone stimulant la synthèse de globules rouges

Hématocrite : pourcentage de globules rouges dans le sang

Hypoxie : Diminution de la quantité d'oxygène distribuée aux tissus

Hypoxémie : Diminution anormale de la quantité d'oxygène dans le sang

Les stades d'une diminution des réserves en fer* :

- Stade 1 = carence en fer. Réserves appauvries et baisse de la ferritine
- Stade 2 = carence en fer sans anémie. Baisse de la production des globules rouges
- Stade 3 = anémie. Baisse de la production d'hémoglobine

**ces notions sont abordées plus en détails dans la partie 2.3 « Biomarqueurs du fer »*

Résumé

Introduction : les sportifs d'endurance sont de plus en plus nombreux à se rendre en altitude pour optimiser leur performance sportive. Ces séjours durent au minimum 15 jours à une altitude supérieure à 2'000 mètres. En altitude, l'organisme souffre d'hypoxie, soit un manque d'oxygénation des tissus dû à la diminution de la quantité d'oxygène circulant dans le sang. L'organisme réagit, en premier lieu, par un temps d'adaptation comprenant une hyperventilation et un débit cardiaque accéléré pour faire face à ces conditions hostiles. Au bout de quelques jours, le corps s'acclimata et il met en place une production accrue de globules rouges (polyglobulie), afin d'accentuer le taux d'hémoglobine. L'hémoglobine fixe l'oxygène sur les globules rouges et permet son transport jusqu'aux tissus. Avec ce phénomène, les muscles sont mieux oxygénés, ce qui induit une amélioration de la performance. Cet effet perdure jusqu'à une dizaine de jours après le retour en basse altitude.

Le micronutriment du fer est un constituant de l'hème sur l'hémoglobine qui favorise ce transport d'oxygène. Lorsqu'un déficit martial est important, la production de globules rouges est altérée et cela entraîne une diminution de l'effet bénéfique de l'hypoxie sur les performances. La déplétion des réserves en fer est une problématique courante chez les sportifs et notamment chez les athlètes féminines en âge de procréer. Une activité physique engendre des pertes de fer, inhérentes à un taux d'hepcidine plus élevé, des micro-hémorragies digestives ou une destruction des globules rouges à cause des chocs. Pour obtenir les bénéfices de l'altitude, s'intéresser au statut en fer des athlètes devient une nécessité.

But : le but de notre travail était de recenser les recommandations de bonnes pratiques en lien avec le fer pour la préparation et durant un stage en altitude chez l'adulte pratiquant un sport d'endurance. Nous souhaitons relever les interventions probantes au niveau diététique et médicamenteux mises en place dans la littérature. De surcroît, l'identification des biomarqueurs du fer et leur évolution au cours d'un stage en altitude ont été observées dans notre travail. L'objectif final étant de formuler des conseils sur le fer en altitude, afin de permettre aux diététiciens de les considérer dans la prise en charge des sportifs.

Méthode : ce travail est une revue de littérature quasi systématique regroupant sept études. La recherche d'articles a été réalisée sur les bases de données PubMed et Cinahl. La sélection des études a été effectuée à l'aide de deux équations de recherche composées de mots-clés et de critères d'inclusion et d'exclusion édictés par les auteurs de ce travail.

Résultats : une seule et unique étude se consacrait entièrement à une intervention nutritionnelle. Les autres études s'accordaient sur le fait qu'une supplémentation en fer avait un impact positif sur la masse d'hémoglobine quel que soit l'état des réserves de ferritine. Seule une étude n'observait pas d'évolution de la masse d'hémoglobine malgré une supplémentation.

Il n'y avait pas de consensus concernant le type de supplémentation conseillé. Cependant, une supplémentation per os était jugée plus compatible avec un stage en altitude et était moins invasive. Une supplémentation à dose unique de 200mg au lieu d'une dose fractionnée (2 x 100mg) apportait une meilleure évolution de la masse d'hémoglobine.

Conclusion : il faut préparer un stage en altitude plusieurs semaines en amont. Il est important d'avoir un statut en ferritine sérique (min. 30 à 50 µg/l) adéquat avant le séjour afin d'optimiser les performances sportives. Ce travail met aussi en avant les lacunes de la littérature scientifique concernant les interventions nutritionnelles portant sur le fer.

Mots-clés : *fer, stage en altitude, sports d'endurance, intervention diététique, supplémentation en fer, biomarqueurs du fer*

1. Introduction

Dans le sport à haut niveau, la performance est très similaire entre les athlètes (1). Pour se différencier, les sportifs sont à la recherche de la meilleure stratégie possible pour dépasser leurs concurrents. C'est pourquoi, la pratique des stages en altitude est de plus en plus courante afin d'optimiser les performances (2,3). Un séjour en altitude se déroule par définition dans des conditions extrêmes. Il entraîne une diminution de l'oxygénation des tissus et pousse le corps à s'adapter pour y faire face. À la suite d'une période d'acclimatation, l'organisme se met à produire des globules rouges pour augmenter le transport en oxygène (O_2). Cet effet se maintient quelques semaines après la redescente et permet d'améliorer les capacités physiques (4).

Le fer est un micronutriment étroitement lié aux globules rouges. Il est un composant de l'hémoglobine ayant pour fonction de transporter l' O_2 . L'organisme contient des réserves de fer qui lorsqu'elles sont réduites compromettent l'oxygénation. La population sportive est particulièrement à risque de déficit martial, conséquence de la pratique d'une activité physique intense. Si les réserves sont abaissées, les effets de l'exposition à l'altitude seront impactés négativement et le sportif n'obtiendra pas les effets escomptés (4).

Différentes stratégies nutritionnelles ou pharmacologiques existent pour maintenir ou améliorer les réserves en fer. Néanmoins, l'absorption du fer et son métabolisme sont en lien avec de multiples facteurs alimentaires et environnementaux. Ces facteurs peuvent compromettre la restructuration des réserves en fer, notamment dans le cas d'adaptation du régime alimentaire ou lors d'une supplémentation per os (5). Ainsi, selon la stratégie déterminée, un déficit en fer prend plusieurs semaines ou mois pour se résoudre (6).

Les stages en altitudes demandent une organisation minutieuse de la part du sportif et de son équipe, afin de garantir les meilleures conditions possibles. Les recommandations du Comité International Olympique (CIO), concernant la préparation, préconisent un contrôle de la ferritine sérique 8 à 10 semaines en amont (7). Une supplémentation est fortement encouragée en cas de valeurs abaissées. Certaines fédérations sportives préparent aussi leurs athlètes en leur fournissant des conseils diététiques pour augmenter leurs apports énergétiques et spécifiquement en fer (8). Quelques pistes existent, mais aucune recommandation claire et chiffrée en termes de durée d'intervention ou de posologie de la supplémentation n'est en vigueur à ce jour.

Au cours du séjour en altitude, le sportif suit un protocole spécifique à son objectif visé. En effet, il est nécessaire de prendre en compte la durée de la réponse physiologique à l'effet hypoxique sur l'organisme, afin d'en bénéficier lors des compétitions sportives. Un stage se doit donc d'être planifié pour viser un effet maximal lors des échéances sportives importantes (9).

Dans cet écrit, le fer et son métabolisme dans un environnement normal et en altitude seront abordés. Les effets de l'hypoxie sur l'organisme seront détaillés, ainsi que les différents schémas conçus pour un camp en altitude. La question de recherche et la méthodologie de cette revue seront explicitées dans les détails. La recherche de littérature permettra de faire ressortir les résultats les plus probants concernant les paramètres sanguins, les apports en fer et le volume d'oxygène maximal (VO_{2max}). Ces données seront ensuite discutées ainsi que les limites et biais seront mis en avant. En se basant sur les données collectées, l'objectif est de formuler les recommandations pratiques pour la préparation et le stage en altitude. Ces données, scientifiquement prouvées, permettront aux diététiciens de conseiller au mieux la patientèle souhaitant se rendre en altitude.

2. Cadre de référence

En premier lieu, ce chapitre évoquera les apports en fer dans la population générale et les sources alimentaires intéressantes en termes de fer. Puis, le métabolisme du fer et les paramètres sanguins permettant de détecter toute diminution des réserves seront décrits. Plus spécifiquement, les causes physiologiques qui provoquent un risque de carence accru chez les sportifs seront présentées. Les différents types de stage en altitude et l'effet de l'hypoxie sur l'organisme concluront cette partie.

2.1 Le fer

2.1.1 L'apport en fer dans la population adulte

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le déficit en fer est une problématique largement répandue dans la population. Quelque 640 millions de femmes souffrent d'une anémie en 2019 à l'échelle mondiale (10). Locker et al. estiment qu'aux Etats-Unis 3 à 5% des femmes présentent une anémie contre moins de 1% des hommes. De plus, la carence en fer sans anémie touche, quant à elle, 2% des hommes et 12 à 16% des femmes menstruées (11). Les femmes actives comparées à celles étant sédentaires sont plus affectées par la carence en fer sans anémie de l'ordre de 24 à 47% (12).

Les femmes en âge de procréer sont particulièrement à risque, en raison des cycles menstruels. Les pertes sanguines pendant les menstruations représentent entre 30 à 60 ml par cycle avec des variations individuelles (13).

2.1.2 Les symptômes d'un déficit en fer

Différents symptômes caractérisent une diminution des réserves en fer. Une liste non exhaustive regroupe les principaux symptômes (14) :

- Une asthénie chronique
- Des vertiges
- Des sautes d'humeur, une irritabilité
- Une tachycardie
- Une dyspnée à l'effort
- Une baisse de l'appétit

De plus, la personne peut ressentir une baisse de sa concentration ou/et des faiblesses musculaires. Chez le sportif, ces symptômes peuvent perturber l'entraînement et altérer les performances sportives (15).

2.1.3 Les besoins et les sources en fer

L'apport en fer provient essentiellement de notre alimentation. Pour une couverture adéquate des besoins, la Société Suisse de Nutrition (SSN) recommande un apport de 10 mg de fer par jour pour les hommes et de 15 mg pour les femmes non ménopausées (16). Au vu des nombreuses pertes en lien avec une activité physique, la valeur préconisée pour les sportifs est de 14mg (17).

Ce micro-nutriment se trouve sous deux formes dans l'alimentation qui ont une biodisponibilité différente. Le terme de biodisponibilité définit la proportion du nutriment absorbé par l'organisme. Ainsi, le fer héminique, où la molécule de fer est reliée à l'hème, a une biodisponibilité de 20% à 30%. Il est présent dans les produits d'origine animale comme la viande, le poisson, les fruits de mer ou les abats. Quant au fer non-héminique, il se trouve dans les aliments végétaux tels que les céréales, les oléagineux ou le tofu, mais aussi dans les œufs. Sa biodisponibilité est faible, respectivement de 2 à 5% (5).

En se basant sur le document élaboré par la British Dietetic Association ainsi que les valeurs nutritionnelles françaises (Ciqual), le tableau 1 regroupe les aliments constituant des sources en fer intéressantes (18):

Tableau 1 : Sources alimentaires en fer

Aliments	Fer pour 100g
Produits animaux	
Foie de porc cuit	17.9mg*
Boudin poêlé	16.1mg*
Abat cuit (aliment moyen)	6.5 mg*
Viande séchée	4 mg*
Bœuf (steak)	3.6 mg
Bœuf haché	2.7 mg
Œufs	2.2 mg
Agneau	1.8 mg
Œuf dur	1.7 mg*
Poissons	
Fruits de mer (aliment moyen)	2.7 mg*
Crevettes cuites	1.1 mg
Thon	1 mg
Maquereau grillé	0.8 mg
Sources végétales	
Pois chiches	2 mg
Haricots rouges	2 mg
Epinards cuits	1.6 mg
Tofu cuit	1.2 mg
Brocoli	1 mg
Divers	
Graines de sésame	10.4 mg
Graines de tournesol	6.4 mg
Muesli (aliment moyen)	5.5 mg*
Chocolat noir	3.7 mg*

*valeurs nutritionnelles tirées de la Ciqual (19)

Le tableau 1 atteste que les sources animales sont davantage intéressantes en termes d'apports en fer que les sources végétales (18,19). De plus, celles-ci sont plus mobilisables par l'organisme. Pour subvenir aux besoins journaliers de l'organisme, il est essentiel d'avoir une alimentation variée. Dans le cadre d'un régime végétarien, les sources de fer héminiques sont quasi inexistantes dans l'alimentation quotidienne. Gill et al. fournissent des conseils pour améliorer l'apport en fer et éviter une déplétion importante des réserves (18). Les idées proposées sont :

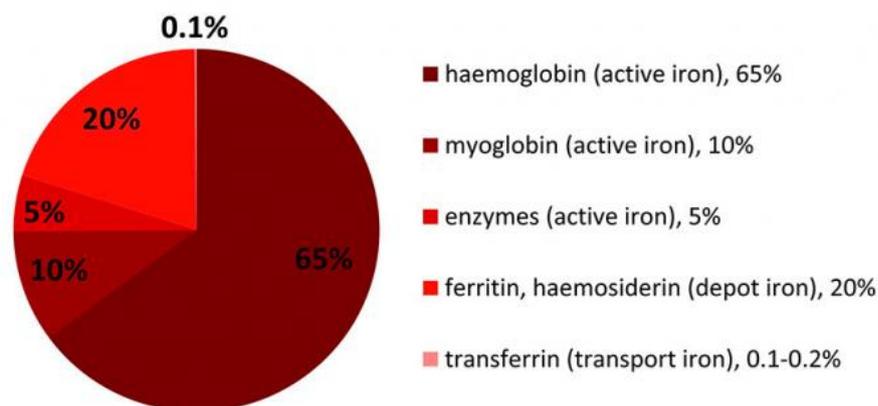
- « Avoir des légumes verts à feuilles à chaque repas
- Ajouter des fruits séchés/noix au dessert ou les prendre comme collation
- Essayer les produits enrichis en fer » (18)

La spiruline séchée est très recherchée par les sportifs comme complément alimentaire, en raison de sa composition nutritionnelle. La Ciqual estime que cette microalgue apporte 28.5mg de fer pour 100g (19). Malgré ce riche apport en fer, peu d'études démontrent de réels bienfaits sur les biomarqueurs du fer ou sur la performance (20). Une étude parue en 2016 met en avant que le groupe supplémenté en spiruline avait un fer sérique abaissé en comparaison au groupe placebo (21). Il existe encore trop peu de recherches scientifiques sur cette thématique pour conseiller la spiruline en cas de déficit en fer.

2.1.4 Métabolisme du fer

Le fer joue un rôle essentiel dans différentes réactions enzymatiques. Il assure au niveau cellulaire la production d'énergie et est un acteur de la synthèse de l'ADN. Il est aussi responsable du transport de l'oxygène jusqu'aux organes et tissus (5). La figure 1 permet d'observer la répartition du fer dans l'organisme et de voir son importance dans la structure des globules rouges (GR) (17).

Figure 1 : Répartition du fer dans l'organisme



Bien qu'essentiel, le fer peut se relever toxique à haute dose. Il a la faculté de produire des radicaux libres ou *Reactive Oxygen Species* (ROS) qui engendrent des lésions hépatiques ou à d'autres organes s'ils ne sont pas détoxifiés par l'organisme.

Le fer est absorbé dans le tractus intestinal au niveau du duodénum. L'entrée du fer non-héminique peut être facilitée par la vitamine C. D'autres substances inhibent l'absorption comme les oxalates, les phytates, les polyphénols ou les tanins. Ces substances anti-

nutritives se trouvent par exemple dans les légumes verts, les céréales ou les légumineuses. Quant au fer héminique, son absorption est inhibée par les produits contenant du calcium (5).

Il n'y a pas de contrôle de l'élimination du fer. Pour maintenir un équilibre entre les entrées et les sorties de ce micro-nutriment dans l'organisme, différents facteurs régulent l'absorption du fer dans la lumière intestinale. Le plus important est l'hepcidine que l'on nomme « l'hormone du fer », qui est produite par le foie. Elle régule l'entrée du fer en fonction des réserves disponibles. Si les hépatocytes détectent une hausse de l'apport en fer, ils produisent plus d'hepcidine, laquelle diminue l'absorption du fer. Cette hormone régule la libération du fer stocké par le biais de la ferroportine, une protéine transmembranaire. Une nouvelle hormone impliquée dans la régulation de l'absorption du fer a été découverte en 2014. Elle se nomme l'erythroferrone (ERFE). Elle est produite dans la moëlle osseuse. L'ERFE sert à réguler l'hepcidine, notamment lors d'une production de globules rouges accrues (polyglobulie). Ainsi, plus son taux est élevé, plus l'hepcidine est inhibée et l'absorption du fer est facilitée (22).

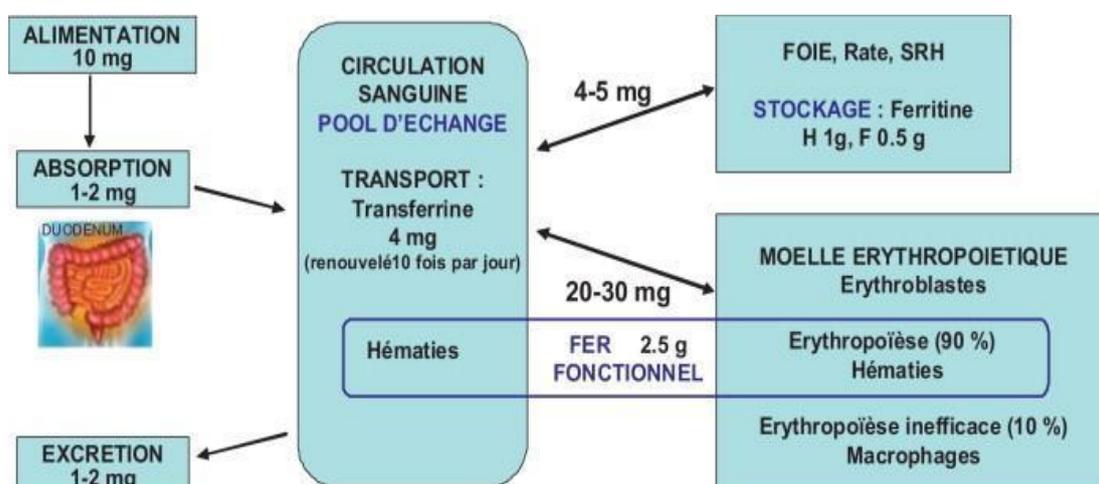
Le fer libéré par les enzymes gastriques est du fer ferrique Fe^{3+} , qui n'est pas disponible de suite. Il doit être transformé en fer ferreux soit Fe^{2+} pour être absorbé dans l'entérocyte. La ferroportine permet la sortie du fer ferreux de l'entérocyte. Ce fer se fixe ensuite à la transferrine, qui transporte le fer dans le plasma. A ce moment-là, le fer se trouve sous la forme de fer ferrique. Le pourcentage de saturation de la transferrine se situe autour de 30 à 45% dans un contexte normal (23).

Le stock de fer de l'organisme varie entre 2 à 5 g selon les individus (24). Le foie en emmagasine une partie sous forme de ferritine (25). Le foie joue un rôle important dans l'homéostasie du fer car c'est aussi le lieu de la synthèse de l'hepcidine. Les deux autres sites de stockage du fer sont la moëlle osseuse et la rate.

La moëlle osseuse produit les GR, aussi nommés hématies ou érythrocytes. Chaque jour, elle assure le remplacement des GR matures. L'érythropoïétine, que l'on connaît sous le terme EPO, est une hormone qui stimule la production de GR. L'hémoglobine et la myoglobine sont des constituants des GR. L'hémoglobine (Hb) contient des molécules de fer et permet le transport de l'oxygène aux tissus. Quant à la myoglobine, elle conduit l'oxygène dans le cytoplasme des cellules (13). Le rôle majeur du fer est de se rendre dans la moëlle osseuse pour réaliser l'érythropoïèse. La figure 1 permet d'observer la répartition du fer dans l'organisme et de voir son importance dans la structure des GR (17).

Concernant l'excrétion, les pertes habituelles en fer sont inférieures à 2 mg par jour sans compter les pertes durant les menstruations. La figure 2 récapitule les différentes étapes du métabolisme du fer (25).

Figure 2 : Métabolisme du fer



2.2 Le fer chez les sportifs

Les sportifs d'endurance sont particulièrement à risque d'une déplétion en fer. Les athlètes masculins sont 5 à 11% à présenter une carence en fer (26). Environ 14 à 35% des femmes sont elles aussi affectées et la prévalence augmenterait à 52% chez les adolescentes (17,27). Quant à l'anémie, sa prévalence est de 18% chez les sportives et de 7% chez les sportifs (28). Il est donc important de surveiller de manière régulière le statut martial, afin d'agir rapidement.

Plusieurs causes peuvent entraîner un déficit (13):

- Des apports insuffisants
- Un régime végétarien ou végétalien
- Une mauvaise absorption
- Des hémorragies digestives sans symptôme marqué
- Une destruction des globules rouges
- Les hormones sexuelles

2.2.1 Apports alimentaires

La charge d'entraînements demande des apports alimentaires adéquats pour fournir assez d'énergie à l'organisme. Certains athlètes n'ont pas une alimentation adéquate. Ils restreignent de manière volontaire ou involontaire leurs ingesta afin d'obtenir une meilleure performance. Débute alors le Relative Energy Deficiency in Sports (RED-S) qui peut entraîner des complications somatiques et psychiques. Ainsi, une faible disponibilité énergétique entraîne un déficit en fer. Un régime végétarien et la faible biodisponibilité en fer des aliments peuvent aussi provoquer une diminution des apports en fer (29).

2.2.2 Micro-hémorragies digestives

La pratique sportive entraîne une ischémie transitoire du tractus digestif selon l'intensité et la durée de l'effort, car le sang irrigue principalement les muscles durant un entraînement. L'utilisation de médicaments anti-inflammatoires ou les sécrétions gastriques peuvent elles aussi provoquer des microlésions (13).

2.2.3 Hormones sexuelles

La testostérone impacte le métabolisme du fer. L'étude de Ferrucci et al. a démontré que les personnes âgées, hommes et femmes confondues, avec des taux de testostérone élevés avaient moins de chance de souffrir d'une anémie (30). Une supplémentation en testostérone provoque une suppression de l'hepcidine (31). A l'inverse, une activité physique intense provoque une diminution du taux de testostérone. Cela engendre des niveaux d'hepcidine plus haut et influe par conséquent l'absorption du fer (32). L'interaction entre les hormones sexuelles, notamment la progestérone, et le métabolisme du fer n'est pas encore bien définie. D'autres études sont nécessaires pour bien saisir l'ensemble des facteurs agissant sur le fer (26).

2.2.4 Autres considérations

Une activité physique provoque une réaction inflammatoire et affecte le métabolisme du fer. Un effort intense va augmenter le taux d'hepcidine et entraîner une baisse d'absorption du fer par la réduction de l'absorption et du recyclage du fer en dégradant les transporteurs transmembranaires de ferroportine, notamment au niveau des entérocytes. Ce phénomène dure entre 3 à 6h après un entraînement (33,34). Ce qui induit une phase où le métabolisme du fer est altéré. Ainsi, une supplémentation administrée à ce moment-là n'est pas optimale. Les athlètes présentent un taux d'hepcidine régulièrement plus élevé que la population générale (13).

Les menstruations sont aussi un facteur pouvant causer la perte de fer. Une perte de 40ml de sang entraîne une perte d'environ 1.6mg de fer. De ce fait, une perte de plus de 60ml durant un cycle pourrait déjà perturber les réserves en fer (35). Au vu de la charge d'entraînement importante, les athlètes féminines de haut niveau sont souvent en aménorrhée ou ont des cycles de manières irrégulières (36).

La destruction des GR ou l'hémolyse peut être provoquée par les impacts au sol lors de la course à pied ou par des contractions musculaires excentriques (37).

Une transpiration excessive, ainsi que des hématuries, soit du sang dans les urines, peuvent aussi entraîner une perte de fer, bien que cela reste minime (37).

2.3 Marqueurs biologiques

Il existe de nombreux paramètres sanguins en lien avec le fer. Le tableau 2 récapitule les marqueurs biologiques les plus abordés au cours de ce travail.

Tableau 2 : Biomarqueurs du fer

Biomarqueurs	Fonction en lien avec le fer	Normes pour les adultes (37)
Ferritine sérique (plasmatique)	Forme de stockage 1 µg de ferritine = 8 mg de fer	30-300 µg/l
Transferrine	Forme de transport et d'échange	1.7-3.7 g/l
Fer sérique (plasmatique)	Transport et échange	10-30 µmol/l
Saturation de la transferrine (quotient du fer sérique et de la transferrine)	Indique le fer disponible pour l'érythropoïèse	20-40%
Hémoglobine (Hb)	Forme fonctionnelle	Femmes : 12-16 g/dl Hommes : 13-18 g/dl

La masse d'hémoglobine (Hbmass) se définit généralement en gramme ou en gramme par kilo de poids corporel. Elle représente la masse absolue d'Hb circulante dans le corps et détermine en grande partie la capacité de transport de l'O₂ dans le sang (38). Pour déterminer ce paramètre, il faut réaliser un test de réinspiration au monoxyde de carbone (CO) (39). Ce biomarqueur est surtout mesuré chez les athlètes d'élite pour les stages en altitude. Quant au volume de globules rouges (*red cell volume soit RCV*), il représente le volume moyen d'un GR.

Pour évaluer cliniquement le statut en fer, l'hémoglobine, la ferritine et la saturation en transferrine sont observées. Pour la population sportive, Peeling et al. ont émis différents grades pour quantifier le déficit en fer (40). Leurs propos sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Evaluation d'un déficit en fer

Type de déficit en fer	Valeurs biologiques
Stade 1- Carence en fer	Ferritine < 35g/l Hb > 115g/l Saturation de la transferrine > 16%
Stade 2- Carence en fer sans anémie	Ferritine < 20g/l Hb > 115g/l Saturation de la transferrine < 16%
Stade 3- Anémie ferriprive	Ferritine < 12 µg/l Hb < 115 g/l Saturation de la transferrine < 16%

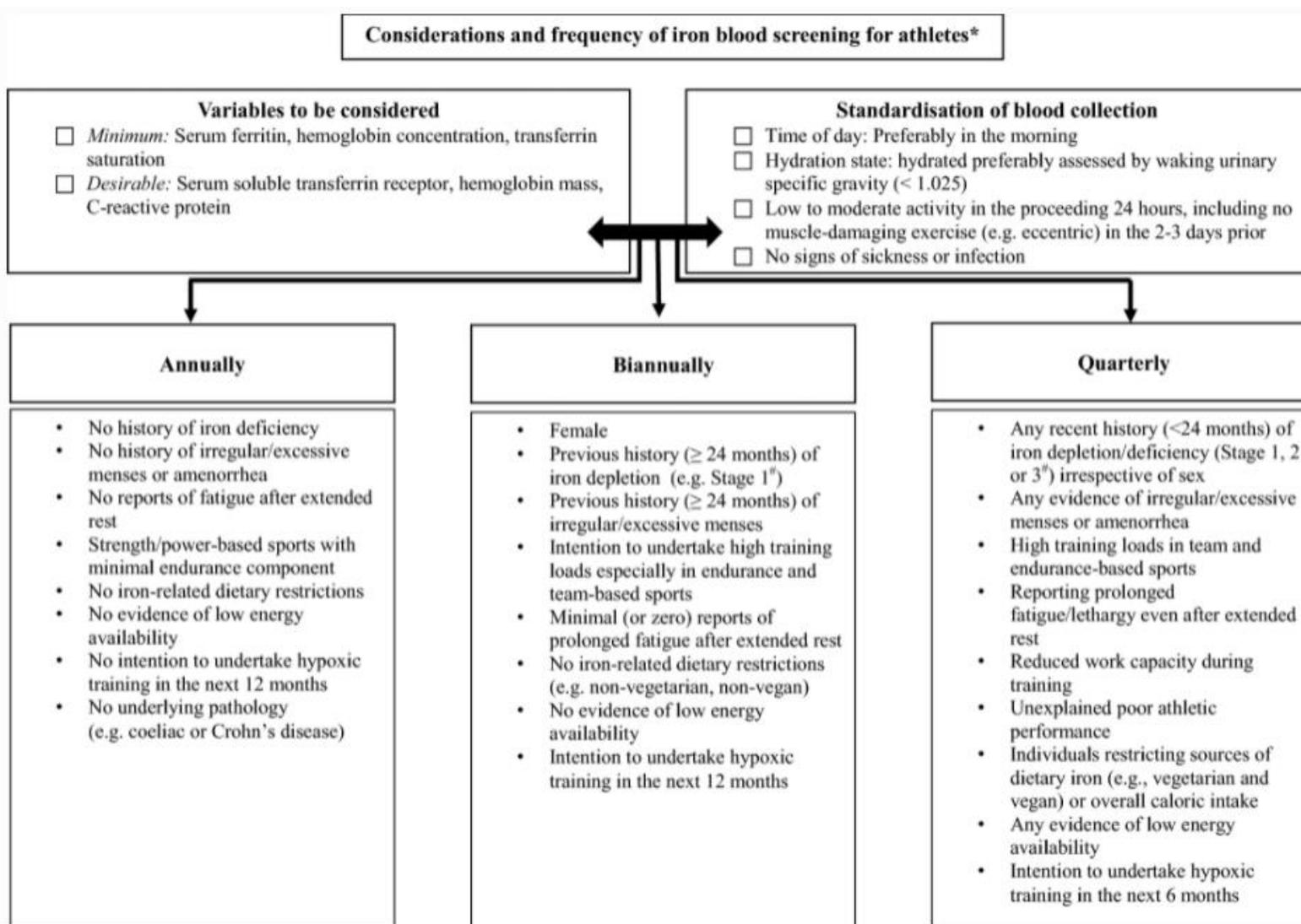
D'autres chercheurs vont même plus loin pour détecter l'anémie. Ils utilisent la densité des récepteurs de la transferrine soluble, ainsi un taux de 2.5mg/l de cette protéine est considéré comme un stade d'anémie (41).

Au stade 1, les réserves en fer dans la moëlle osseuse et dans la rate sont épuisées. Puis au stade 2, l'érythropoïèse diminue, consécutivement à un apport en fer insuffisant. Au stade final, l'Hb chute entraînant une anémie. Une simple carence a peu d'impact sur les performances du sportif, mais il est important d'y remédier au plus vite pour éviter un glissement vers les stades suivants. Peeling et al. ont établi un schéma (*figure 3*) qui détermine la fréquence d'une évaluation des biomarqueurs du fer en fonction de l'athlète. Ainsi, un dosage au minimum une fois par an est conseillé pour les sportifs n'ayant pas de carence avérée. Dans le cas d'une anémie ou si l'athlète suit un régime végétarien, il est recommandé de réaliser une prise de sang tous les trois mois. (40)

L'exercice physique entraîne divers processus dans l'organisme qui compliquent la détection adéquate d'une carence en fer. En effet, le taux de ferritine augmente après une activité physique intense ou suite à une inflammation (17). L'Hb est aussi perturbée lorsqu'il y a des changements de volume plasmatique. L'entraînement entraîne une déshydratation et une transpiration excessive. Ces éléments induisent une perte de liquides et ils vont modifier les balances volumiques. L'hématocrite qui représente le volume des GR dans le plasma est donc abaissé, tout comme l'Hb. Cette diminution peut engendrer la détection d'une fausse anémie, aussi nommée l'anémie du sportif (24).

Lors de la prise de sang, il faut être attentif au niveau d'hydratation du sportif, mais aussi aux entraînements qu'il a réalisés sur les derniers jours, car ceux-ci peuvent être à la source d'une inflammation. Armstrong et al. recommandent de réaliser le prélèvement le matin à jeun chez une personne correctement hydratée et reposée (42).

Figure 3 : Fréquence pour le dosage des paramètres sanguins du fer



Cadre de considérations pour la fréquence du dépistage sanguin du fer dans les populations d'athlètes. L'astérisque indique que ce cadre requiert l'expertise de professionnels qualifiés, notamment des médecins du sport, des diététistes et des physiologistes. # indique que les stades de la carence en fer sont définis par Peeling et al. (2007)

2.4 Résoudre un déficit en fer

Les chercheurs s'accordent à dire qu'il y a trois possibilités pour renforcer les réserves en fer. En premier lieu, il est conseillé d'augmenter les apports alimentaires en fer. Puis, si les taux restent inférieurs aux normes, il est indiqué de mettre en place une supplémentation orale ou par voie intraveineuse (IV) (26). Le médecin et son patient doivent aussi se pencher sur les possibles causes de la carence pour y remédier. Enfin, le choix du supplément et son dosage dépendra de la gravité du déficit et du temps à disposition avant une échéance sportive. Il est important que le sportif vérifie les recommandations de sa fédération sportive concernant les traitements médicamenteux, afin d'éviter tout risque d'accusation de dopage.

Les suppléments oraux se trouvent sous forme de comprimés ou de préparations liquides contenant du fumarate ou du sulfate ferreux. Selon plusieurs études, ce type de traitement a un impact positif sur la ferritine. Pour cela, il faut que le supplément soit pris plusieurs semaines durant, avec un dosage d'environ 100mg par jour (43). En revanche, pour favoriser la compliance et améliorer l'efficacité de l'absorption, de plus en plus de chercheurs préconisent la prise d'un comprimé tous les deux jours (44). Une supplémentation per os peut engendrer des troubles gastro-intestinaux comme des douleurs abdominales ou une constipation (6).

Une supplémentation IV a encore plus d'impact sur la ferritine avec des valeurs augmentées de 200-400% en une trentaine de jours (45). Cette méthode a l'avantage d'obtenir une réponse rapide et ne pas engendrer des problèmes gastro-intestinaux. Elle est régulièrement utilisée dans les cas d'anémie importante ou lorsque la supplémentation orale provoque trop d'inconforts digestifs.

Le sportif doit être entouré par des professionnels de la santé pour gérer sa supplémentation. Une automédication peut entraîner un inconfort digestif accru. Un risque de surdosage et des interactions médicamenteuses peuvent se produire (24).

2.4.1 Moment idéal pour la supplémentation

Comme cité précédemment, l'absorption du fer est altérée dans la phase post-exercice. Schaap et al. ont également relevé que l'hépcidine variait au cours de la journée. Son niveau le plus bas est observé le matin, puis il augmente progressivement au fil de la journée (46). L'entrée du fer semble facilitée le matin. Il faut aussi faire attention aux interactions entre les nutriments et la supplémentation. Certains médicaments, comme les anti-inflammatoires, empêchent une entrée optimale du fer (47).

Pour ces raisons, la prise d'une supplémentation orale en fer est à privilégier le matin et à distance des repas (6).

2.5 L'altitude

2.5.1 Les stages en altitude

L'avènement de cette pratique débute à la suite des Jeux Olympique de Mexico en 1968. Cette ville se situe à 2'250 mètres et les athlètes ne sont pas habitués à concourir à un tel niveau au-dessus de la mer. Alors, les chercheurs se questionnent à propos des risques encourus et de l'impact de l'altitude sur les performances (48,49). Pour préparer au mieux cette compétition, les préparateurs physiques envoient les athlètes s'entraîner en altitude pour s'habituer aux conditions.

La première approche mise en place par les scientifiques consiste à vivre et à s'entraîner en altitude, aussi appelée « *Living high and training high* » (LHTH). L'objectif de cette approche est d'améliorer la VO_{2max} durant le séjour et ainsi élever le transport d' O_2 dans le sang. LHTH est surtout utilisé pour préparer une compétition en altitude (49). Après plusieurs années de recherches, la méthode « *Living high and training low* », soit vivre en altitude et s'entraîner à un niveau inférieur s'est imposée. Cette stratégie permet aux sportifs d'allier des charges d'entraînement importantes avec une exposition à l'altitude suffisante (4).

Le développement des chambres hypoxiques permet de réaliser le LHTH, mais aussi de réaliser l'inverse et de s'entraîner en altitude tout en vivant à basse altitude (LLTH). Une chambre hypoxique simule un air raréfié en O_2 , ainsi les conditions sont les mêmes qu'en altitude. Le sportif s'entraîne sans masque et cela lui offre une grande flexibilité, car il ne doit pas se rendre en montagne pour effectuer son camp.

Le concept de l'altitude a été défini en 2008 par Bärtsch et al. Leur propos sont résumés dans le tableau 4 ci-dessous (50).

Tableau 4 : Niveaux d'altitude

Altitude	Niveau
0 – 500 mètres	Proche du niveau de la mer
500 – 2'000 mètres	Basse altitude
2'000 – 3'000 mètres	Altitude modérée
3'000 – 5'500 mètres	Haute altitude
Au-delà de 5'500 mètres	Altitude extrême

2.5.2 Le phénomène de l'hypoxie

L'organisme perçoit de l'oxygène (O_2) et élimine du dioxyde de carbone (CO_2) dans l'air par l'intermédiaire des poumons. Ce phénomène d'échanges gazeux est nommé « *consommation d' O_2 (VO_2)* » et « *rejet de CO_2 (VCO_2)* ». Ces échanges s'effectuent par diffusion passive grâce au gradient de pression alvéolo-capillaire. Chez le sportif, on mesure la VO_{2max} qui représente le volume maximal d'oxygène que l'organisme peut percevoir et utiliser lors de l'activité physique soit la puissance maximale aérobie. Cette VO_{2max} donne une bonne indication du niveau d'endurance et de performance physique de l'athlète. (51)

En altitude, le phénomène de l'hypoxémie apparaît. Il s'agit d'une diminution anormale de la quantité d'oxygène contenue dans le sang, engendrant une hypoxie, soit une diminution de la quantité d'oxygène que le sang distribue aux tissus (51).

Plusieurs éléments interviennent sur la ventilation pulmonaire et les échanges gazeux. La réduction de la pression partielle en oxygène et l'augmentation de l'humidité dans l'air diminuent la proportion des autres gaz et particulièrement celle d'oxygène dans l'air inspiré. De plus, la pression alvéolaire en oxygène est abaissée. De ce fait, en altitude, les échanges gazeux alvéolo-capillaires sont impactés.

La plus grande partie de l'oxygène dans le sang se trouve liée à l'hémoglobine. La diminution de la pression partielle en oxygène dans le sang artériel influence la quantité d'oxygène présente dans le sang.

L'adaptation immédiate sera l'hyperventilation et l'augmentation du débit cardiaque, afin de pallier aux besoins en oxygène de l'organisme. L'hypoxie induit de grandes modifications sur la composition du sang. Dès deux semaines d'exposition au-delà de 1800 mètres d'altitude, la concentration en GR augmente, car il y a une élévation de la sécrétion d'EPO. Le taux d'hémoglobine est alors nettement supérieur à la valeur habituelle et le transport d'oxygène aux tissus est optimisé. Cette polyglobulie est concomitante avec l'élévation de l'hématocrite et de la concentration de l'hémoglobine. Ce phénomène engendre une élévation des besoins en fer, d'autant plus lors de la pratique d'activités physiques (52).

2.5.3 Buts de l'entraînement en hypoxie

Cette élévation du nombre de GR engendre une meilleure capacité à transporter l'O₂. A terme, une amélioration de la VO_{2max} permet d'optimiser les performances en plaine. Cependant, les effets se dissipent et ils ne durent en moyenne que 10 à 15 jours (4,52).

L'exercice en situation d'hypoxie se pratique en moyenne altitude, soit dès 2'000 mètres et nécessite au minimum une durée de deux semaines pour espérer obtenir des modifications physiologiques bénéfiques. Un stage se pratique pour deux motifs :

1. En vue d'une compétition se déroulant en altitude modérée ou haute.
2. Le désir de potentialiser son entraînement par l'hypoxie en vue d'une compétition à basse altitude

2.5.4 Le fer en altitude

Certains facteurs peuvent influencer la réponse de l'Hbmass à l'entraînement en altitude, notamment le niveau d'altitude, la durée de l'exposition à l'altitude (la dose hypoxique), le sexe, la déshydratation, l'inflammation ou encore les réserves en fer. L'exposition chronique à l'altitude réduit le niveau de base d'hépcidine pour favoriser l'érythropoïèse, indépendamment du statut en fer. La disponibilité du fer augmente, afin de pallier les besoins en fer accrus dans une tentative d'adaptation à cet environnement (53).

3. Justification du travail et objectifs

Dans cette section, les raisons ayant poussées les auteures à se lancer dans la rédaction de cet écrit seront explicitées. La question de recherche sera développée sous forme PICO et les objectifs du travail seront énumérés. Pour terminer, une hypothèse sera énoncée et les résultats de nos recherches permettront de l'infirmier ou de la confirmer dans la partie « *Discussion* ».

3.1 Justification du travail

La prévalence d'une carence en fer ou d'une anémie dans la population sportive est particulièrement élevée. Les stages en altitude sont en pleine démocratisation et le micronutriment susnommé joue un rôle prépondérant lors des phénomènes hypoxiques. Dans la presse ou sur les réseaux sociaux, il n'est pas rare de voir des sportifs se rendre en altitude individuellement ou en équipe pour préparer un évènement sportif (54). Les auteures de ce travail se sont donc interrogées sur l'interaction entre l'altitude et le fer ainsi que sur le rôle du diététicien dans cette problématique.

Bien que le CIO émette des recommandations peu détaillées concernant la préparation des camps en altitude, les athlètes font face à une multitude de pratiques différentes (7). En effet dans le monde du sport, l'intégralité des professionnels n'utilisent pas des sources scientifiquement prouvées avant d'émettre leurs conseils. Quant aux sportifs, ils cherchent souvent à obtenir les meilleures interventions nutritionnelles ou médicamenteuses, afin de performer.

La littérature sur cette thématique est encore peu développée. Aucune recommandation scientifique chiffrée en termes d'apport en fer et sur la durée des interventions pour un stage en altitude n'existe. Pour les auteures, il semble nécessaire de faire un point de situation de la littérature afin de présenter des recommandations actuelles en lien avec le fer lors de la préparation et durant un camp en altitude. De plus, l'enjeu est d'étudier la position du diététicien et ce qu'il peut mettre en place pour résoudre une carence en fer et favoriser des conditions optimales pour ce type de séjour. Même en cas de supplémentation, il peut apporter des conseils pour favoriser l'absorption, la compliance et le confort digestif.

3.2 Question de recherche

Notre question de recherche est la suivante :

« Quelles sont les recommandations de bonnes pratiques au regard des biomarqueurs du fer pour la préparation et durant un stage en altitude chez l'adulte pratiquant un sport d'endurance ? »

Sous forme PICO

P (population) : les adultes pratiquant un sport d'endurance lors d'une préparation et durant un stage en altitude

I (intervention/exposition) : interventions diététiques ou médicamenteuses

C (comparaison) : groupe contrôle ayant reçu ou non une intervention

O (outcomes) : les biomarqueurs du fer

3.3 But et hypothèse

Le but de notre travail est de recenser les études qui concernaient des interventions ou des observations en lien avec notre question de recherche, afin de formuler des recommandations de bonnes pratiques.

Les auteures de ce travail ont émis l'hypothèse suivante pour répondre à la question de recherche : des interventions diététiques ou médicamenteuses peuvent être réalisées en amont et durant un séjour en altitude et celles-ci auront un impact positif sur les biomarqueurs du fer.

3.4 Objectifs

Les deux principaux objectifs de notre travail étaient de :

- Établir une synthèse des recommandations sur le monitoring du fer lors de la préparation et pendant le stage d'altitude
- Identifier les variations des biomarqueurs sanguins selon le type d'intervention afin d'en extraire des recommandations

Pour atteindre nos objectifs, les auteures de ce travail ont procédé de la manière suivante :

1. Définir les mots clés pour la recherche de littérature dans deux bases de données
2. Effectuer un screening de la littérature scientifique
3. Sélectionner sur la lecture des études, celles qui correspondent à nos critères d'inclusion et d'exclusion
4. Analyser la qualité des articles selon la grille qualité traduite par l'école, afin d'en nuancer les résultats
5. Extraire les résultats des études et les synthétiser dans des tableaux
6. Discuter les résultats
7. Evaluer les biais et les limites des études
8. Recenser les biais et les limites de notre travail

4. Méthodologie

Ce chapitre abordera notre recherche de littérature. Les mots-clés choisis pour former nos équations de recherche seront présentés. Les bases de données utilisées ainsi que la procédure mise en place pour recenser nos articles seront explicitées dans les détails.

4.1 Type d'étude

Pour ce travail, une revue de la littérature quasi systématique a été menée. Les auteures se sont concentrées sur deux bases de données biomédicales. Malgré une analyse détaillée de la littérature sur la thématique du fer en altitude, il n'est pas possible de certifier qu'aucun article n'ait été omis. En conséquence, le design utilisé pour répondre à la question de recherche est une revue quasi systématique.

4.2 Stratégies de recherche

Pour répondre à la question de recherche, les bases de données PubMed et Cinhal ont été utilisées. Une équation de recherche avec plusieurs mots-clés a été définie pour chacune des bases de données. Les recherches ont démarré lors de la rédaction du protocole durant le semestre d'automne. Des ajustements sur les équations ont été réalisés dans le courant des mois de février-mars, consécutivement à des observations émises à l'occasion du séminaire portant sur notre protocole.

La problématique étant très spécifique, aucun filtre n'a été utilisé afin de garantir le choix le plus large possible.

4.2.1 Concepts & mots clés

La stratégie de recherche s'est basée sur les concepts décrits ci-dessous :

- Fer
- Stage en altitude/en hypoxie
- Intervention nutritionnelle
- Sports d'endurance

Après de multiples essais, les mots clés utilisés pour les équations de recherches ont été les suivants :

- Iron
- Iron dietary
- Nutrition therapy
- Diet therapy
- Altitude
- Altitude training
- Intermittent hypoxia
- Physical endurance

Le tableau suivant résume les deux équations de recherche (*tableau 5*).

Tableau 5 : Equations utilisées pour la recherche de littérature

Base de données	Concepts	Mots clés	Types de mots
PubMed	Intervention nutritionnelle	Nutrition therapy	All Fields
		Diet therapy	All Fields
	Fer	Iron	All Fields
		Iron, dietary	All Fields
	Altitude	Altitude	All Fields
	Sports d'endurance	Physical endurance	All Fields
Equation de recherche	<i>((((Nutrition therapy) OR (Diet therapy)) AND (Iron)) OR (Iron, dietary)) AND (Altitude)) AND (Physical endurance)</i>		
Cinhal	Fer	Iron	All Fields
	Altitude	Altitude training	All Fields
		Intermittent hypoxia	All Fields
	Sports d'endurance	Physical endurance	All Fields
	Intervention nutritionnelle	Diet therapy	All Fields
Equation de recherche	<i>Iron AND Altitude training OR Intermittent hypoxia AND Physical endurance AND Diet therapy</i>		

4.2.2 PubMed

Les mots clés utilisés sont tous issus du thésaurus MeSH et sont reconnus sur PubMed comme des MeshTerms. L'équation a été réalisée une première fois en utilisant le filtre « MeSh Terms » dans la recherche avancée. Le résultat obtenu était de 9 articles. Mais ceux-ci étaient très hétérogènes et ils ne correspondaient pas aux critères d'inclusion et d'exclusion. En réalisant la même équation, mais en ne sélectionnant pas le filtre « MeSh Terms » dans la recherche avancée et en appliquant « All Fields », le résultat obtenu était aussi au nombre de 9 résultats, mais ceux-ci étaient différents de la première tentative. Forcées de constater que

les articles correspondaient davantage aux critères, l'équation avec les termes « All Fields » a été préférée pour la recherche.

Pour cette équation, il n'a pas été possible d'utiliser le terme d'hypoxie qui ouvrait trop la recherche et aboutissait à 979 résultats non pertinents. Seul le mot clé « Altitude » a été pris en compte.

4.2.3 Cinhal

Les termes du concept « altitude » soit « altitude training » et « intermittent hypoxia » ne provenaient pas du thésaurus de Cinhal. Le reste des mots-clés correspondait à des Cinhal Subject Headings. Pour cette équation, le filtre « All Fields » a aussi été préféré pour offrir un plus large choix d'études.

Dans l'ensemble, les mêmes concepts ont été utilisés pour les deux équations avec quelques différences dans les mots-clés. Toutes deux ont été utilisées avec la mention « All Fields » pour ouvrir au maximum les recherches. La validation de notre méthodologie a été discutée avec la Directrice de ce travail, Mme Pijollet, et avec le documentaliste, M. Sandoz. Ils ont confirmé que notre stratégie était correcte, au vu de la problématique très spécifique.

4.2.4 Critères d'inclusion

Les articles inclus dans cette revue quasi systématique devaient comprendre les critères suivants :

- Langue des articles : anglais, français
- Population : adultes entre 18 - 65 ans en bonne santé générale, de tous types d'ethnies
- Lieu de résidence : participant vivant en altitude basse soit < 1'000 mètres
- Activité sportive : sport d'endurance (natation, cyclisme, course à pied , boxe...)
- Stage en altitude d'une durée de minimum 2 semaines

4.2.5 Critères d'exclusion

- Population : femmes enceintes, enfants, personnes âgées
- Lieu de résidence : participant vivant de manière permanente au-dessus de 1'000 mètres d'altitude
- Sportif atteint d'une pathologie aiguë ou chronique ou souffrant d'une anémie non ferriprive

4.3 Sélection des articles

Les articles ont été identifiés grâce aux deux équations décrites précédemment. Les doublons ont été retirés des résultats de recherche. Ensuite, la sélection des articles s'est déroulée en plusieurs étapes.

En premier lieu, une sélection des études a été effectuée selon leur titre. Un deuxième tri a été réalisé par la lecture de l'abstract des études. Les articles retenus mentionnaient au moins les concepts du fer, d'un stage en hypoxie et la pratique d'un sport d'endurance.

Au vu du faible nombre d'études mentionnant des interventions purement nutritionnelles en lien avec le fer durant les stages en altitude, des articles ont été identifiés dans les bibliographies des articles présélectionnés. Cette étape a reçu la validation de la Directrice du travail de Bachelor.

Pour terminer la sélection, les articles restants ont été distribués entre les auteures de ce travail pour une lecture approfondie. Un tableau Excel récapitulant les informations essentielles de chaque étude, soit le titre, la date de parution, le design, le but de la recherche et les résultats principaux a été créé. Une mise en commun des lectures a été menée et après discussions, les articles répondants aux critères d'inclusion et d'exclusion ont été définitivement retenus.

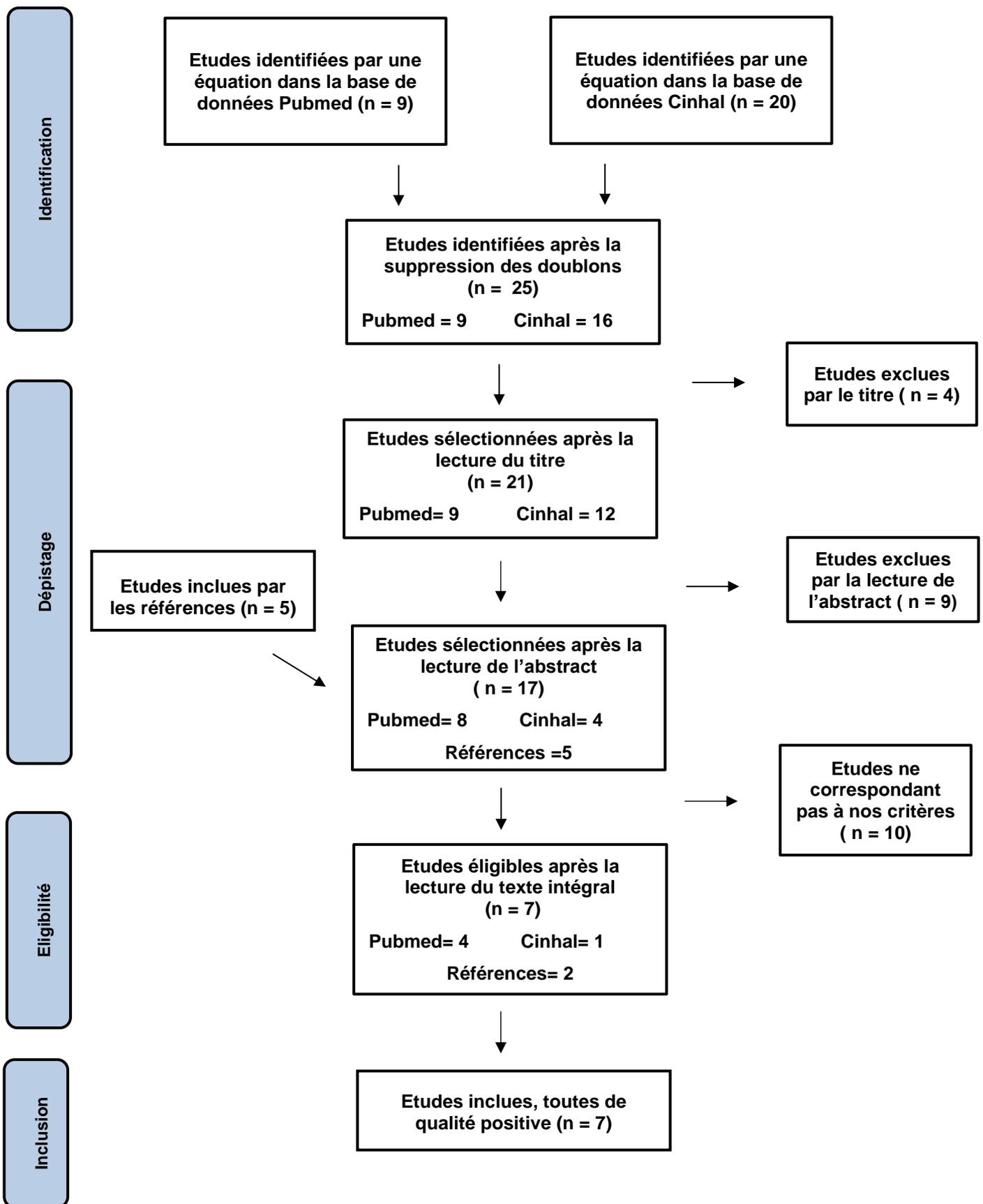
4.4 Evaluation de la qualité des articles

La grille de l'Academy of Nutrition and Dietetics traduite en français a été utilisée pour analyser le niveau de qualité des études sélectionnées (55). Cette grille de questions a été conçue autour de 10 domaines comme le but de la recherche, la méthodologie utilisée par les chercheurs ou le financement de l'étude. Les réponses aux questions énumérées dans chaque domaine permettent de réaliser la cotation de l'étude selon trois choix : positif, neutre ou négatif.

Les articles retenus ont été répartis entre les auteures et chacune a réalisé une grille de qualité par étude. Les grilles ont ensuite été échangées et les résultats discutés. Certaines des études comportaient des lacunes concernant les critères d'inclusion et d'exclusion des participants mais dans l'ensemble, elles ont toutes été classées de qualité positive.

La figure 4, ci-dessous, décrit le processus de sélection de nos articles ainsi que le nombre d'études incluses pour les résultats (56).

Figure 4 : Flow chart de la stratégie de recherche



4.5 Extraction des données

L'extraction des données a été réalisée par l'auteure qui avait lu l'article pour l'analyse qualité. Les incertitudes ont été discutées au sein du binôme lors de la mise en commun.

Pour réaliser la grille d'extraction des données, le tableau Excel utilisé pour la sélection des articles a été repris et complété. Chaque auteure a clairement fait ressortir les variables suivantes :

- N° d'article
- Nom des auteurs
- Date de publication
- Design
- But de l'étude
- Caractéristiques des participants
 - Age
 - Origine
 - Sport d'endurance pratiqué
 - Données anthropométriques
 - Valeurs des marqueurs biologiques
 - Indicateurs de performance (VO_{2max} , temps de course...)
- Types d'intervention(s)
- Recueil des mesures
- Résultats
- Financement/dons

5. Résultats

Ce chapitre abordera en détail les articles sélectionnés pour répondre à la question de recherche de ce travail. Les interventions prises en compte pour cette revue quasi systématique étaient hétérogènes. Chacune comportait une méthodologie différente et leurs spécificités seront abordées. Pour terminer, les résultats de chaque étude seront extraits, afin d'infirmier ou de confirmer notre hypothèse de recherche.

5.1 Caractéristiques des études

La stratégie de recherche des auteures a permis d'inclure sept articles qui sont présentés dans le tableau 6. La majorité des études a été réalisées entre 2015 et 2020. Une seule était plus ancienne et datait de 1999. Au niveau méthodologique, la sélection comprenait 4 essais cliniques randomisés (RCT) dont un effectué en double aveugle, deux études observationnelles prospectives et une cohorte réalisée de manière prospective.

Les interventions portaient majoritairement sur la supplémentation en fer. Les schémas des camps en altitude variaient selon les études, mais l'altitude minimale était de 1'350 mètres pour un échantillon de 13 personnes sur 178 athlètes dans l'étude de Govus et al. (57)

La seule étude avec une intervention essentiellement nutritionnelle de Koivisto et al. s'intéressait à tous les paramètres sanguins en lien avec les micro-nutriments. Les données concernant exclusivement le fer et ses biomarqueurs ont été sélectionnées pour notre travail (58).

L'étude de Govus et al. et de Garvian-Lewis et al. de 2016 portaient toutes deux sur la même étude. Elles utilisaient le même échantillonnage et une intervention similaire, mais l'étude de Garvian- Lewis et al. de 2016 présentait un arbre de régression détaillé sur les dosages d'une supplémentation en fonction de la ferritine de base. (57,59)

Quant à l'étude d'Okazaki et al., elle regroupait deux protocoles d'étude, le premier rétrospectif et l'autre prospectif. Le protocole n°2 comprenait la mise en place d'une supplémentation en fer à l'ensemble des participants. Un groupe était envoyé 4 semaines en altitude et l'autre restait au niveau de la mer avec pour but d'observer des variations positives après un stage en altitude (60). Pour notre chapitre *Résultats*, les données de ce protocole ont été extraites.

Tableau 6 : Articles sélectionnés

N°	Titre de l'étude et date de publication	Auteurs	But	Design	Interventions
E1	Dietary adjustments to altitude training in elite endurance athletes ; impact of a randomized clinical trial with antioxydant- rich food 2020	Koivisto A, Paur I, Paulsen G, Garthe I, Raastad T, Bastani EN, Blomhoff R, Bøhn SK,	Observer les modifications des apports alimentaires et des paramètres sanguins durant le camp	RCT	Collations riches en AOX vs collations eucaloriques à teneur faibles en AOX
E2	Intravenous iron does not augment the hemoglobin mass response to simulated hypoxia 2018	Garvican-Lewis LA, Vuong VL, Govus AD, Peeling P, Jung G, Nemeth E, Hughes D, Lovell G, Eichner D, Gore CJ	Comparer l'augmentation et le temps d'évolution de l'Hbmass selon la supplémentation	RCT	Supplémentation IV vs groupe supplémentation per os vs placebo
E3	Single versus split dose of iron optimizes hemoglobin mass gains at 2106m altitude 2019	Hall R, Peeling P, Nemeth E, Bergland D, McCluskey WTP, Stellingwerff T	Déterminer quel dosage entraîne une meilleure évolution de l'Hbmass	RCT	Supplémentation per os unique de 200mg vs groupe supplémentation per os fractionnée 2x 100mg
E4	Effects of iron supplementation on total body hemoglobin during endurance trianing at moderate altitude 1999	Friedmann B, Jost J, Rating T, Weller E, Wrle E, Eckardt KU, Bärtsch P, Mairbäurl H	Démontrer qu'une supplémentation en fer chez des athlètes non carencés augmente l'Hbmass	RCT en double aveugle	Supplémentation per os de 200mg vs placebo
E5	Pre-altitude serum ferritin levels and daily oral iron supplement dose mediate iron parameter and hemoglobin mass response to altitude exposure 2015	Govus AD, Garvican-Lewis LA, Abbis CR, Peeling P, Gore CJ	Observer l'impact de la supplémentation sur l'Hbmass selon la ferritine initiale	Observationnelle prospective	Supplémentation per os de 105 ou 210mg selon le taux de ferritine de pré-stage
E6	Iron supplementation and altitude decision making using a regression tree 2016	Garvican-Lewis LA, Govus AD, Peeling P, Abbis CR, Gore CJ	Réaliser un arbre de régression pour observer le lien entre la ferritine initiale et la réponse de l'Hbmass selon le dosage de supplémentation	Observationnelle prospective	Supplémentation per os de 105 ou 210mg selon le taux de ferritine de pré-stage
E7	Iron isufficiency diminishes the erythropoietic response to modearte altitude exposure 2019	Okazaki K, Stray-Gundersen J, Chapman RF, Levine BD	Démontrer qu'une supplémentation suffisante avant et pendant un stage augmente le RCV comparé à un groupe supplémenté au niveau de la mer	Cohorte prospective	Supplémentation per os de 44 à 265mg selon le taux de ferritine

5.2 Caractéristiques de la population

Le tableau 7 récapitule les caractéristiques des participants inclus dans chaque étude.

Au vu de la spécificité de la problématique, la taille des échantillons était modeste et comprenait entre 16 à 34 athlètes. L'étude de Govus et al. avait un échantillonnage plus important avec 178 athlètes, car les données étaient tirées de l'Australian Institut of Sports (AIS) entre 2006 et 2014 (57). Les populations étudiées avaient entre vingt et trente ans et pratiquaient un sport olympique d'endurance. Ils exerçaient leur pratique sportive au niveau national voire international. Ainsi, l'étude de Koivisto et al. a été réalisée dans le cadre d'un camp de préparation en altitude pour les sportifs participants aux Jeux Olympiques de Rio en 2016 (58).

Concernant les critères d'inclusion et d'exclusion, ceux-ci n'étaient pas tous documentés avec précision. En général, les participants inclus devaient prendre part à l'entier du camp en altitude et pratiquer un sport d'endurance à bon niveau. L'étude d'Okazaki et al. allait plus loin dans son inclusion en formulant des temps de performance chiffrés. Elle stipulait aussi que les athlètes devaient avoir grandi au niveau de la mer et n'avaient pas été en stage à plus de 1'500 mètres dans les dix derniers mois (60).

Les sportifs malades ou blessés n'entraient pas dans les études. Les études de Friedmann et al. et Hall et al. n'incluaient pas les personnes avec une ferritine sérique en dessous des normes (61,62). Friedmann et al. excluait aussi tous les participants ayant reçu une supplémentation en fer dans les trois mois avant l'intervention (61).

Plusieurs études observaient de nombreux paramètres sanguins spécifiques au fer comme l'hepcidine, l'ERFE ou la transferrine. Pour éviter de surcharger le tableau 2, seules les données se reportant à la ferritine sérique, à l'Hb et à l'Hbmass ont été ressorties. Les autres biomarqueurs du fer, qui ont eu une évolution durant l'intervention, ont été abordés dans le sous chapitre « *Résultats des études* ».

5.3 Caractéristiques des méthodologies

Chacun des articles pris en compte dans notre revue quasi systématique avait une méthodologie bien spécifique. Pour une meilleure compréhension des protocoles mis en place par les chercheurs, certains points ont été éclaircis ci-dessous. La compliance aux interventions prescrites est aussi mentionnée dans cette partie.

5.3.1 Mise en groupe

Koivisto et al. ont effectué la randomisation grâce à un ordinateur qui a stratifié les participants par sport et sexe (58). Garvican-Lewis et al. de 2018 ont réalisé un premier profil en fer des participants puis ceux-ci ont été répartis en groupes équilibrés par la ferritine sérique et l'Hbmass (63).

Chez Hall et al., la randomisation s'est effectuée en fonction du sexe, de la concentration de ferritine et de l'Hbmass initiales (62). Quant à Friedmann et al., ils ont stratifié par catégorie de poids (61). Les chercheurs d'Okazaki et al. ont stratifié par sexe et selon les performances sportives et la charge d'entraînement des athlètes (60). Pour terminer, Govus et al., ont utilisé la ferritine initiale pour déterminer le dosage de supplémentation (57).

5.3.2 Compliance des participants

L'étude de Koivisto et al. a évalué à 95% la compliance des participants à son intervention. Il est arrivé à certains athlètes d'omettre la prise des collations sur 1 à 4 jours pour diverses raisons comme une maladie, un manque d'appétit ou la répétitivité des produits proposés. (58)

Hall et al. décrivaient une adhérence de 98.9% à leur intervention. Pour éviter des oublis, ils envoyaient des rappels journaliers et les participants devaient confirmer la prise du comprimé avec un SMS. Friedmann et al. ainsi qu'Okazaki et al. ont évalué la compliance quotidiennement auprès des athlètes sans donner de résultats chiffrés (60,61).

Tableau 7 : Caractéristiques des participants

N°	Nbre (n) et sexe	Origine	Sports et nbre (n)	Age (ans)	Valeurs ferritine/ hémoglobine/ masse d'hémoglobine initiales		Autres caractéristiques
E1	31 23 H/8 F	Norvège	natation (11), aviron (14), kayak/triathlon/course demi-fond (6)	23± 5	Ferritine(µg/l)= 78 (305) Hb(g/dl)= 14.7± 1.7 H	Hbmass(g)= 1025± 224 Hbmass (g/kg)= 12.6± 1.5	Vo _{2max} /kg= 67.3 100m nage= 57.3 sec Volume d'entraînement= 18.7± 5.9h
E2	34 19 H/15 F	Australie	Course à pied (20), cyclisme (11), triathlon (3)	28.9± 8	<u>Ferritine(µg/l)</u> IV= 71.2± 57.2 30.6 <u>Hb(g/dl)</u> IV= 14.4± 1.1 <u>Hbmass(g/kg)</u> IV= 11.9± 2.1	Oral = 77.1± 52.9 Pla = 88.1± Oral= 14.2± 0.9 Pla= 14.7± 1.2 Oral= 11.9± 1.4 Pla= 13± 2.1	Vo _{2max} /kg= 60.8± 8.4
E3	24 8 H/16 F	Canada	Course à pied moyenne et longue distance	SG= 24.3± 1.7 SP= 24.6± 2.5	<u>Ferritine(µg/l)</u> SG=95.4± 47.9 <u>Hb(g/dl)</u> SG=14.4± 0.9 <u>Hbmass(g)</u> SG= 800± 50	SP= 82.9± -42.9 SP=14.5± 0.7 SP= 780± 50	<u>Apports en fer(mg)</u> SG= 28.5± 11.3 SP= 22.4± 6 <u>Score IG</u> SG= 16± 7 SP= 14± 9
E4	16	Allemagne	Boxe	Iron= 24.2± 2.9 Pla= 23.8± 2.6	<u>Ferritine(µg/l)</u> Iron= 73± 23 <u>Hb(g/dl)</u> Iron=14± 1 <u>Hbmass(g/kg)</u> Iron= 14.2± 1.2	Pla= 88± 44 Pla= 14± 0.5 Pla= 14± 1.2	NI
E5/ E6	178 98 H/80 F	Australie	Cyclisme (60), course à pied (43), marche athlétique (39), water-polo (20), aviron (9), triathlon (5), natation (2)	NI	<u>Ferritine(µg/l)</u> 15n = 164± 35 19n = 25± 7	144n = 79± 32	NI
E7	Alt= 26 18 H/8 F SL= 13 9 H/4 F	Etats-Unis	Coueurs de fond	Alt= 21.9± 3.1 SL= 21.2± 1.3	<u>Ferritine(ng/ml)</u> Alt= 28± 17 <u>Hb(g/l)</u> Alt=135± 8 <u>Masse de GR(ml/kg)</u> Alt= 27.1± 3.5	SL= 37± 17 SL= 136± 10 SL= 28.2± 6.6	<u>Apport en fer(mg)</u> Alt= 27± 11 SL= 18± 6
<u>Abréviations :</u> SG= single (comprimé de 200mg) SP= split (comprimé 2x100mg) Pla= Groupe placebo Alt= Groupe en altitude SL= Groupe au niveau de la mer (sea level) NI= non indiqué							

5.4 Caractéristiques des interventions

Des données étaient récoltées autant en amont qu'après l'exposition en altitude, ainsi les études s'étendaient sur plusieurs semaines.

La seule recherche portant entièrement sur une intervention nutritionnelle était celle de Koivisto et al. Cette dernière observait l'effet de collations riches en antioxydants sur les paramètres biologiques lors d'un stage en altitude. L'apport en fer de ces snacks était de 6.2 mg contre 1.8 mg pour le groupe contrôle. Les repas principaux étaient pris dans la cafétéria du camp et les sportifs pouvaient consommer d'autres collations en plus de celles reçues pour l'intervention. Cependant, il leur était interdit de consommer des suppléments contenant des antioxydants sauf si la prise avait débuté avant l'intervention.

Pour chaque séjour en altitude, la Fédération des sports de Norvège applique une procédure standardisée pour préparer les athlètes de manière optimale. Ainsi, chaque participant a reçu des recommandations nutritionnelles vis-à-vis du stage en altitude et les personnes présentant une ferritine inférieure aux normes (<30 µg/l pour les femmes et <40 µg/l pour les hommes) ont été invitées à se supplémenter avec 90mg de fer par jour durant toute la durée du séjour. Cette supplémentation concernait 4 personnes de l'échantillonnage (58).

Les autres interventions étudiaient l'effet de la supplémentation en fer sur les paramètres sanguins. Ainsi, Garvican-Lewis et al. de 2018 exploraient quelle méthode de supplémentation soit par voie orale ou intraveineuse permettait d'obtenir une meilleure évolution de l'Hbmass (63). Les études suivantes se concentraient sur la supplémentation per os et cherchaient à déterminer le dosage adéquat pour observer un changement significatif de l'Hbmass ou du compartiment des globules rouges.

Les variables dépendantes analysées dans les études étaient les biomarqueurs du fer et principalement la ferritine sérique et la masse d'hémoglobine. En complément, certains chercheurs ont également observé l'évolution de la VO_{2max} ou de la fréquence cardiaque à la suite du stage. Les articles de Koivisto et al. ainsi que Hall et al. ont, quant à eux, pris en compte les apports alimentaires à l'aide de rappels de 24h (R24) et de Food Frequency Questionnaires (FFQ) (58,62). Les R24 ont été passés par un diététicien avant les prélèvements sanguins et aucun jour n'était consécutif.

5.4.1 Supplémentation

Garvican-Lewis et al. de 2018 ont débuté la supplémentation deux semaines avant l'exposition à l'altitude. La majorité du groupe IV a reçu trois injections durant l'étude. Chez deux participants, deux injections ont été administrées car leurs taux de ferritine étaient trop élevés pour une troisième dose. (63)

L'étude de cohorte comprenait une supplémentation 6 semaines avant l'exposition en altitude chez des participants ayant des réserves de ferritine normales. Le dosage de l'élixir de fer (5ml= 44 mg de fer élémentaire) était ajusté chaque semaine en fonction du taux de ferritine. L'élixir était pris 30 minutes avant les repas dans 150-250ml de jus d'orange avec 500mg de poudre de vitamine C. (60)

Certains chercheurs ont fourni des conseils diététiques pour optimiser l'effet de la supplémentation. Ainsi, les participants de Hall et al. devaient éviter la caféine et les produits laitiers riches en calcium dans l'heure suivant la prise afin de maximiser l'absorption (62). Friedmann et al. donnaient comme consigne de prendre les capsules avec un verre de jus d'orange avant les repas (61).

Tableau 8 : Interventions des études

N°	Durée de l'étude	Schéma et altitude du stage	Interventions et nbre de participants (n)		Variables mesurées	Outils et temps de mesures
E1	7 sem	LHTH 3 sem à 2'320m	<u>Collations riches en AOX (16)</u> 750ml de smoothie aux fruits 40g de noix 50g de baies/fruits séchés 40g de chocolat noir >70%	<u>Contrôle (15)</u> 500ml de milkshake 330ml de boissons de récupération 50g de crackers salés 50g de chocolat blanc	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Apports alimentaires ▪ Biomarqueurs du fer ▪ Hbmass 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ R24 3x avant et 3x durant ▪ Ponction veineuse avant, à J5, à J18 et après l'exposition ▪ CO avant et après l'exposition
E2	11 sem	LHTL 21 nuits à 3'000m (simulée) et 600m	<u>IV (12)</u> 2-3 injections (100-200mg) de Ferrinject (J-14, J0, J10) + capsule de glucose <u>Oral (13)</u> 1x/j 325mg de sulfate ferreux + solution saline <u>Pla (9)</u> Solution saline et capsule glucose		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hbmass ▪ Biomarqueurs du fer divers ▪ VO_{2max} 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CO J-14, J-1, J8, J15, J22 (fin stage), J28, J42 et J63 ▪ Ponction veineuse idem +J3 ▪ Sur un vélo/tapis, 1sem avant et après
E3	4 sem	LHTH 3 sem à 2'106m	<u>SG (11)</u> 200mg de fer élémentaire oral entre 21-22h <u>SP (13)</u> 100mg de fer élémentaire oral entre 7-8h du matin et 100mg entre 21-22h		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hbmass ▪ Biomarqueurs du fer ▪ Apports en fer ▪ Symptômes GI ▪ Pertes menstruelles 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CO et ponction veineuse à J1 et J22 ▪ FFQ 1x durant la sem n°1 ▪ Score 1sem avant et 3x durant ▪ Questionnaire à la fin des règles si présentes
E4	25 j	LHTH 18 jours à 1'800m	<u>Iron (9 N)</u> 100mg de fer élémentaire oral le matin et 100mg le soir <u>Placebo (7)</u> 100mg de fructose en comprimé le matin et 100mg le soir		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hbmass ▪ Biomarqueurs du fer ▪ VO_{2max} 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CO à J-2, J22 ▪ Ponction veineuse à J-2, J1, J7, J18, J22 ▪ Sur tapis ou vélo à J-2 et J23
E5 E6	4-6sem	LHTL (147) = 2-4 sem à 3'000m (simulée)-600m LHTH (31)= 3-4 sem de 1'350-2'800m	144 = 1 comprimé de 105mg de fer per os 19= 2 comprimés/j soit 210mg car ferritine <35 µg/l 15= pas complété car ferritine haute		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hbmass ▪ Biomarqueurs du fer 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CO ▪ Ponction veineuse Mesures avant et après l'altitude
E7	6 sem	LHTL 4sem à 2'500m (living) et 1'250-3'000m (training)	5-15ml d'élixir de fer, 1-3x/j (représente 44 à 396mg de fer élémentaire) Ajustement hebdomadaire selon tolérance et taux de ferritine		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Biomarqueurs du fer ▪ Apports en fer ▪ VO_{2max} 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ponction veineuse ▪ Carnets alimentaires de 3j ▪ Tapis Mesures réalisées au début et 4-5 jours après
Abréviations : SG= single (comprimé de 200mg) SP= split (comprimé 2x100mg) LHTH= living high and training high LHTL= living high and training low CO= méthode de ré-inhalation au monoxyde carbone LHTL= living high and training low GI= gastro-intestinaux R24= rappel de 24h FFQ= Food Frequency Questionnaire						

5.5 Caractéristiques des résultats

Au vu de la variabilité des méthodologies mises en place par les chercheurs dans chacune de leur étude, il a été choisi de présenter les résultats principaux par outcomes. Les résultats principaux et secondaires sont décrits dans le tableau 9. Certains chercheurs n'émettaient pas numériquement des différences entre les groupes et présentaient essentiellement leurs résultats sur des tableaux. Pour tirer des conclusions, les auteures de ce travail ont, par conséquent réalisé des fourchettes.

5.5.1 La masse d'hémoglobine

Intervention nutritionnelle

A la suite de l'intervention avec les collations riches en antioxydants, Koivisto et al. ont observé que la masse d'hémoglobine avait augmenté sans différence marquante entre le groupe ayant consommé des collations antioxydantes et le groupe contrôle (58).

Selon la méthode de supplémentation

Concernant les études utilisant une supplémentation en fer, elles présentaient des résultats concordant, toutefois l'étude de Friedmann et al. apportait des conclusions différentes (61)

Les auteurs Garvican-Lewis et al. de 2018 qui comparaient un supplément per os et un IV ont relevé que l'Hbmass a augmenté de manière significative dans les 2 groupes lors du stage en altitude (63). L'étude de Hall et al., menant aussi une supplémentation per os en fer, avait aussi connu une augmentation significative de l'Hbmass dans la phase d'altitude, mais sans être plus marquée pour une des méthodes de supplémentation (split vs single) (62). Govus et al. tendaient à confirmer ces données. En effet, les groupes supplémentés ont vu leurs Hbmass augmenter, au regard du groupe non supplémenté (3.3% et 4% vs 1.1%) (57). En revanche, Friedmann et al. ne rapportaient aucune évolution de l'Hbmass entre les athlètes ayant reçu une supplémentation et ceux ayant pris un placebo (61). D'ailleurs, le groupe placebo de Garvican-Lewis de 2018 n'a pas subi d'évolution de l'Hbmass au cours du séjour (63).

A propos du type de supplémentation, le groupe IV de Garvican-Lewis de 2018 a démontré une Hbmass davantage élevée après la redescende contrairement au groupe ayant pris un comprimé ferreux (3.6% vs 2.9%). Après six semaines, cet effet s'estompait en post-altitude, il n'y avait plus de différence entre les deux types de supplémentation. Sans données significatives pour privilégier une des deux méthodes et dans l'optique d'une politique « sans aiguille » dans le milieu du sport, ils préconisaient une supplémentation per os. Pour appuyer leurs propos, ils explicitaient qu'une supplémentation par comprimé est plus viable en altitude. Il faut aussi noter que ces chercheurs ont observé qu'une supplémentation effectuée deux semaines en amont du camp n'avait pas impacté l'Hbmass avant l'exposition en altitude. (63)

Contrairement à ce qui précède, l'étude de Friedmann et al. stipulait qu'une diminution de l'Hbmass dans le groupe supplémenté en fer de 9% par rapports aux valeurs initiales a été observé. Il sied de préciser que les volumes sanguin et plasmatique étaient aussi diminués dans ce groupe de 12% et de 14%. La tendance à la baisse desdits paramètres se retrouvaient aussi dans le groupe placebo. A la lumière de ces résultats, les chercheurs ne recommandaient pas une supplémentation chez les athlètes non déficients (61).

Selon le dosage de la supplémentation

Certains chercheurs se sont concentrés spécifiquement sur la posologie, soit l'indication de la fréquence et le dosage de la supplémentation orale en fer.

Concernant le mode d'administration d'une supplémentation per os étudié par Hall et al., une prise unique de 200mg de fer présentait une Hbmass significativement plus haute en post altitude (62). Ainsi, Govus et al. ont relevé, suite au séjour en altitude, une augmentation de l'Hbmass plus importante dans le groupe supplémenté à 210mg comparativement à celui qui recevait 105mg (57).

Garvican-Lewis et al. de 2016 présentaient un arbre de régression selon le type de supplémentation par rapport à l'étude de Govus et al. Les participants avec une ferritine initiale inférieure à 100 µg/l avaient une augmentation de $3.4 \pm 2.9\%$, indépendamment de la dose de supplémentation. Les participants ayant une ferritine basse soit moins de 20µg/l et supplémenté avec un comprimé de 210mg de fer ferreux, avaient une augmentation de l'Hbmass plus importante que ceux supplémentés avec 105mg. Ces données ont montré que les athlètes ayant des réserves en ferritine basse au départ et suffisamment supplémentés avaient une meilleure réponse de l'Hbmass, contrairement aux sportifs ayant des taux de ferritine dans la norme. (59)

Garvican.Lewis et al. de 2018 avaient aussi quatre athlètes avec une ferritine au-dessous de 20µg/l lors de la prise de sang initiale. Consécutivement à une supplémentation (2 en IV et 2 en oral), il n'y avait pas de changement significatif avec l'Hbmass. (63)

L'étude d'Okazaki et al. n'étudiait pas spécifiquement l'Hbmass mais le volume des globules rouges (RCV). Les participants de cette intervention ont eu une augmentation de 11% du RCV en post-altitude. A l'inverse, aucune élévation du RCV n'a été décelée pour le groupe resté au niveau de la mer. (60)

5.5.2 L'hémoglobine

Les études analysant l'Hb tiraient toutes des valeurs augmentées à la suite de l'exposition à l'altitude.

Ainsi Koivisto et al. ont démontré que l'Hb avait une progression plus importante dans le groupe intervention que dans le groupe contrôle, sans être significatif, respectivement une augmentation de 7.5% (1.1g/dl) contre 3.4% (0.5g/dl) (58). Ces résultats sont corroborés par Hall et al. et Okazaki et al. qui démontraient eux aussi une augmentation de l'Hb après le stage d'altitude. Mais le groupe contrôle d'Okazaki et al. au niveau de la mer n'a pas connu d'élévation de l'Hb (60,62).

Friedmann et al. ont aussi indiqué une augmentation de l'Hb dans les deux groupes. Cependant, l'augmentation était significativement plus haute dans le groupe placebo. Ils tiraient la conclusion que l'élévation de l'Hb n'avait pas entraîné une hausse de l'Hbmass, car le volume plasmatique avait diminué (61).

5.5.3 La ferritine

Les chercheurs ont observé différentes évolutions de la ferritine au cours de leurs interventions.

A la suite de la supplémentation en IV chez les participants de Garvican-Lewis et al. de 2018, ils ont noté une ferritine sérique plus élevée de 32% que dans le groupe placebo. En ce qui concerne le dosage de la supplémentation orale de Hall et al, la ferritine sérique a augmenté en post altitude dans les deux groupes, mais de manière plus significative avec une prise de fer fractionnée (63).

Govus et al. relevaient une forte diminution de la ferritine sérique entre les valeurs pré et post altitude (-33%) chez les non supplémentés et une réduction plus modeste (-13%) chez ceux recevant une dose de 105mg. Tandis que le groupe ayant 210mg ont vu leur taux de ferritine diminuer de 36.8% (57)

Quant à Friedmann et al. et Okazaki et al, ils démontraient qu'il n'y avait pas d'élévation de la ferritine après l'exposition en altitude. En revanche, Okazaki relevait une augmentation du taux de ferritine chez les athlètes supplémentés restés au niveau de la mer.(60,61)

Certains chercheurs ont comparé les taux de ferritine en fonction du sexe des participants. Ainsi, l'étude de Koivisto et al. observait des changements significatifs entre les hommes et les femmes. Les athlètes masculins ont eu une réduction significative de leur taux de ferritine de 19.6%. Il y avait aussi une tendance à l'augmentation du taux de testostérone chez les mâles (58). A l'inverse, les femmes du groupe IV de l'étude Garvican-Lewis et al. de 2018 ont vu leur ferritine sérique augmenter de façon plus importante (63).

5.5.4 Autres biomarqueurs du fer

Cet outcome regroupe les résultats des autres paramètres sanguins que l'on retrouve dans certaines des études sélectionnées.

Hepcidine

Plusieurs chercheurs, Garvican-Lewis et al. de 2018 et Hall et al. ont mis en avant une relation positive entre le taux d'hepcidine et celui de la ferritine sérique. Ainsi, si la ferritine sérique est abaissée, l'hepcidine diminue fortement pour favoriser l'absorption du fer. L'hepcidine a chuté significativement dans le groupe dose unique de Hall et al. (-32%) et de manière moins abrupte pour le groupe fractionné (-22%). Quant à l'érythroferrone (ERFE), elle a aussi baissé dans les deux groupes (SG= -35%, SP= -29%). (62,63)

Erythropoïétine (EPO)

L'analyse statistique de Koivisto et al. a mis en avant que l'EPO chutait rapidement dans le groupe antioxydant suite à la mesure du jour 5 puis se stabilisait aux mêmes valeurs que le groupe contrôle (58). Chez Friedmann et al., l'EPO a aussi chuté au début du séjour pour ensuite revenir aux valeurs mesurées en pré-altitude (61).

Autres résultats

Govus et al. ont soulevé qu'une meilleure incorporation du fer intervenait chez les athlètes supplémentés, contrairement à ceux qu'ils ne l'étaient pas (57).

5.5.5 VO_{2max}

Garvican-Lewis et al. 2018 ont observé une progression de la VO_{2max} dans le groupe IV contrairement aux deux autres groupes (63). En outre, Okazaki et al. ont relevé une élévation de ce paramètre pour le groupe altitude (+ 5.5% en post-altitude), tandis qu'aucun changement n'a été relevé pour le groupe au niveau de la mer (60). Dans l'étude de Friedmann et al., l'altitude n'a pas entraîné de changement significatif sur la VO_{2max} dans les deux groupes. Pourtant, d'autres paramètres de performance dans le groupe supplémenté étaient significativement plus élevés en post-altitude par rapport à la pré-altitude (61).

Les analyses statistiques de Garvican-Lewis 2018 et al. ont mis en avant une relation positive significative entre les variations de l'Hbmass et la VO_{2max} dans les trois groupes (63). D'ailleurs Okazaki et al. dénotaient qu'une augmentation de la RCV est corrélée de manière statistiquement significative avec une augmentation de la VO_{2max} (60).

5.5.6 Apports alimentaires

A la suite des rappels de 24h (R24), les chercheurs de Koivisto et al. ont affirmé que les athlètes augmentaient de 35% leurs consommations énergétiques, pendant le séjour en altitude. De plus, les apports en micronutriments des deux groupes (collations riches en AOX vs collations eucaloriques) étaient supérieurs avant et durant le stage, proportionnellement aux recommandations de la Société de Nutrition Norvégienne. Les apports en fer durant le séjour en altitude étaient similaires entre les deux groupes. Ainsi, les athlètes consommant les collations riches en antioxydants ingéraient 27mg de fer et le groupe contrôle 24mg. Consécutivement à leur intervention, les chercheurs ont noté que les athlètes adaptaient leurs apports à leurs entraînements en altitude et que les collations avaient eu peu d'impact sur l'ensemble des paramètres sanguins en lien avec les AOX. (58)

Enfin, Hall et al. ont fait passer des Food Frequency Questionnaire (FFQ) aux participants, lors des premiers jours du camp. Ceux-ci n'ont pas montré de différence d'apports alimentaires en termes de fer entre les groupes d'intervention, respectivement 28.5mg pour le groupe à dose unique et 22.4mg pour le groupe fractionné (62). Quant à Okazaki et al., ils ont réalisé des carnets alimentaires qui ont démontrés un apport journalier en fer de 27 ± 11 mg pour le groupe en altitude et de 18 ± 6 mg pour les athlètes au niveau de la mer (60).

5.5.7 Symptômes gastro-intestinaux

Les scores du questionnaire des symptômes gastro-intestinaux de Hall et al. ont montré des résultats plus élevés dans le groupe à dose unique lors des deux premières semaines. Puis, ils diminuaient dès la troisième semaine et ils étaient similaires entre les deux groupes à la fin de l'étude. Ces chercheurs ont estimé qu'il y avait une adaptation intestinale après deux semaines de supplémentation. Pour cette raison et aussi parce que le gain d'Hbmass était supérieur, Hall et al. conseillaient une dose unique de fer durant un séjour en altitude. (62)

6. Discussion

Cette dernière partie permettra de rappeler les résultats marquants qui sont ressortis des études sélectionnées pour cette revue quasi systématique. Ces résultats seront mis en lien avec de la littérature scientifique. L'hypothèse de recherche émise précédemment pourra ensuite être infirmée ou confirmée. Par la suite, le but sera de nuancer ces résultats avec les biais et les limites méthodologiques de chaque étude. Les biais et les limites de notre travail seront aussi discutés. A la fin de ce chapitre, un paragraphe sur les perspectives concernant notre sujet sera développé.

Pour rappel, le but de notre revue quasi systématique était de rassembler les interventions effectuées avant et pendant un stage en altitude visant à optimiser le statut en fer des sportifs d'endurance et d'analyser leurs effets sur les biomarqueurs du fer et les indicateurs de performance.

6.1 Rappel des résultats saillants

6.1.1 Masse d'hémoglobine (Hbmass)

La majorité des études sélectionnées a démontré qu'une supplémentation en fer avait un impact positif sur l'Hbmass, quel que soit l'état des réserves de ferritine. Une récente revue narrative de Stellingwerff et al. soutient les données recommandant une supplémentation en fer, indépendamment du statut en ferritine en pré-altitude (64).

L'étude de Friedmann et al. ne préconisait pas une supplémentation chez les athlètes non déficients, car une augmentation de l'Hbmass n'a pas été observée durant le camp de 18 jours (61). D'ailleurs, une autre étude menée à une altitude simulée de 2'650m durant 12 jours sur des membres d'une équipe nationale féminine de cyclisme n'avait pas montré d'augmentation de l'Hbmass, malgré une supplémentation de 105mg de fer élémentaire par jour et un statut en fer initial adéquat (65). Cependant, d'autres éléments ont pu intervenir dans la non-réponse de l'Hbmass, indépendamment d'une disponibilité en fer adéquate comme l'explique Paula et al. (66). Par exemple, une dose hypoxique trop faible, des apports énergétiques insuffisants, la maladie ou les blessures peuvent être des inhibiteurs de l'adaptation érythropoïétique (67–70).

Selon le type d'intervention

L'intervention nutritionnelle de Koivisto et al. n'a pas permis de mettre en avant une augmentation plus importante de l'Hbmass, qu'au moyen d'une intervention nutritionnelle (58). Concernant le type de supplémentation conseillée, Garvican-Lewis et al. de 2018 préconisaient une supplémentation per os qui était plus compatible avec un stage en altitude et dans l'optique d'éviter un geste trop invasif (63). L'Agence mondiale anti-dopage accepte les injections de fer par voie intraveineuse, mais elles doivent être réalisées dans un cadre hospitalier. Cela rend la pratique contraignante à respecter dans le cadre d'un stage en altitude (71).

Concernant le dosage, les multiples résultats analysés semblaient tendre vers une supplémentation en dose unique. Cela apportait plus d'effets sur l'Hbmass et les symptômes intestinaux présents au départ s'estompaient au fil des jours (62).

Les données scientifiques sur cette thématique sont donc très hétérogènes. Les chercheurs s'accordaient pour dire que les athlètes devaient avoir des réserves en fer dans les normes avant de débiter tout stage en altitude. Les médecins de la Sport & Exercices Medicine

Switzerland ont établi en 2015 un consensus concernant la préparation à l'altitude. Etant donné que l'entraînement dans ces conditions extrêmes demande un besoin accru en fer, ils préconisaient une valeur de ferritine de 50 µg/l avant tout séjour en altitude (17). Quant au CIO, il conseillait de faire doser la ferritine sérique 8 à 10 semaines avant un stage, afin de pouvoir agir efficacement en cas de statut en fer déficient. Comme la ferritine a tendance à augmenter après une activité physique, Larson-Meyer et al. allaient plus loin en privilégiant le dosage en plus de la transferrine, de l'hématocrite et notamment de l'hémoglobine (72). Quelques semaines avant, il faut que l'athlète commence à augmenter ses apports en fer alimentaire notamment en favorisant les produits contenant du fer héminique (73).

Selon le dosage de la supplémentation

Les études sélectionnées appliquaient toutes une procédure de supplémentation différente. Il était difficile d'en tirer une recommandation précise. Les résultats tirés tendaient à montrer que plus la supplémentation était importante, plus l'effet semblait positif sur l'Hbmass (57).

Des chercheurs ont établi plus clairement quelle posologie de supplémentation orale était à conseiller en fonction du statut de ferritine de base (*figure 5*)(4). Seuls les athlètes ayant une ferritine entre 100 et 200 µg/l ne devaient pas prendre une supplémentation de manière journalière. Les doses recommandées dans cette figure étaient légèrement supérieures à celles données dans les études d'intervention sélectionnées pour notre travail.

Figure 5 : Dosage conseillé selon le taux initial de ferritine*

<i>Prealitude serum ferritin measure</i>		<i>Iron supplementation regimen used</i>
<i>Men</i>	<i>Women</i>	
>100 ng/mL, but <200 ng/mL	>100 ng/mL, but <200 ng/mL	None, or 44 mg elemental iron 2–3 times per week
40–100 ng/mL	30–100 ng/mL	44 mg elemental iron/day (5 mL ferrous sulfate elixir/day)
30–39 ng/mL	20–29 ng/mL	88 mg elemental iron/day (10 mL ferrous sulfate elixir/day)
20–29 ng/mL	10–19 ng/mL	176 mg elemental iron/day (20 mL ferrous sulfate elixir/day)
<20 ng/mL	<10 ng/mL	264 mg elemental iron/day (30 mL ferrous sulfate elixir/day)

*ng/ml = µg/l

Comme relevé par Hall et al., une supplémentation per os agressive engendrait des symptômes gastro-intestinaux importants les deux premières semaines (62). L'étude de Govus et al. qui proposait aussi une supplémentation de 210mg chez ses participants n'avait pas évalué ce point .

6.1.2 Autres biomarqueurs du fer

Dans la littérature scientifique, certains observateurs ont démontré que, lors des premiers jours en altitude, la concentration d'hémoglobine s'élevait en lien avec une diminution du volume plasmatique (74). Les résultats obtenus dans cette revue démontraient aussi que l'hémoglobine augmentait durant le stage et restait élevée après la redescente, tant que la disponibilité du fer était assurée. De plus, une supplémentation orale engendrait une baisse moins importante de la ferritine sérique, voir dans la majorité des cas une augmentation de la ferritine initiale. Les données des études de Garvican-Lewis et al. de 2018 et Hall et al. corroboraient le fait que le taux d'hepcidine était corrélé à celui de la ferritine sérique (62,63). En effet, de nombreux chercheurs avaient déjà mis en avant ces résultats. Notamment que l'hepcidine était supprimée en altitude et que ce phénomène était retardé s'il y avait une supplémentation avant le séjour (75).

6.1.3 VO_{2max}

La majorité des résultats indiquait que les sujets exposés à l'altitude présentaient une élévation de la VO_{2max} ou des paramètres de performance (61,63). Des relations positives significatives entre les variations de l'Hbmass ou le RCV et la VO_{2max} ont été observées. Ceci corrobore une étude de Levine et al. qui a observé de manière significative une augmentation de la VO_{2max} dans les groupes exposés à l'altitude en proportion directe avec l'augmentation du RCV (4).

6.1.4 Apports alimentaires

Les études qui se sont interrogées sur les ingesta de leurs participants tiraient toutes des conclusions similaires concernant l'augmentation en apports énergétiques et ferreux lors du stage (58,60,62). Une autre étude menée par Roberts et Smith ayant suivi des sportifs en altitude a relevé ce point. Ils obtenaient des apports en fer variant entre 28 à 49mg au cours du stage, en comptabilisant les suppléments alimentaires (76). Cela démontrait donc que les sportifs s'adaptaient à leur environnement et qu'ils étaient conscients de l'importance d'apports adéquats notamment en fer, ceci pour atteindre les effets escomptés de ce type d'entraînement.

6.2 Les biais et les limites des études

En analysant les articles sélectionnés, des biais méthodologiques ont été relevés, ainsi que des limites. De ce fait, ils sont à prendre en compte dans l'interprétation des résultats, afin de nuancer la qualité des études relevées par la grille. Nous avons choisi de les présenter par sujet, à des fins de meilleures comparaisons entre les études.

6.2.1 Biais et limites liés à l'évaluation des apports alimentaires

Koivisto et al., récoltaient les données alimentaires des participants à l'aide de rappels de 24 heures (R24) (58). Cette technique peut mener les athlètes à modifier leurs ingesta alimentaires dû à l'observation. La récolte des données rétrospectives induit de possibles oublis d'aliments, surtout chez la population d'athlètes ayant une fréquence de prises alimentaires élevées durant la journée. Ainsi, une récente étude a observé une sous-déclaration de 19% chez les athlètes (77). De plus, cette méthode peut entraîner des erreurs systématiques dues à la sous-estimation de certains produits, vu comme moins préférables et la surestimation des aliments interprétés comme sains de par le biais de désirabilité sociale. Les spécialistes qui récoltaient les données de cette première étude connaissaient la répartition en groupe. Ainsi, un biais d'autocomplaisance inconscient a pu avoir lieu. Les athlètes du groupe contrôle pouvait se rendre compte visuellement de leur répartition dans un groupe, ce qui a pu les induire à augmenter leurs apports en fer de manière autonome. Finalement, le fait que les repas provenaient de la cafétéria pouvait représenter un biais par rapport à la réalité. En effet, cette pratique n'est pas universelle et ceci a pu limiter leurs choix alimentaires.

Hall et al. ont, quant à eux utilisé la méthode FFQ, un questionnaire fermé sur la fréquence de consommation et la portion moyenne d'aliments consommés avec une liste préétablie à cocher (62). Cette méthode est basée sur le rappel et peut ainsi présenter des biais d'oublis. Ce type de questionnaire ne couvre pas l'entièreté des habitudes des participants, mais uniquement les items proposés. Ceci exclut des aliments fréquemment consommés et induit une sous-estimation des apports nutritionnels.

Okazaki et al. ont évalué l'apport alimentaire en fer par l'auto-remplissage de carnets alimentaires les trois premiers et derniers jours des camps (60). Cette pratique comporte les mêmes risques d'erreurs systématiques dues à l'estimation de certains aliments que décrit ci-

dessus. De plus, cette méthode demande une coopération active et nécessite une évaluation visuelle ou une pesée. Selon les sujets, cela peut induire des biais de sélection ou/et un manque de précision en risquant de simplifier leur alimentation.

Les autres chercheurs n'avaient pas mené d'évaluation sur l'apport en fer de leur échantillonnage, ce qui était une de leur limite. Cela pouvait être un facteur confondant si l'apport alimentaire variaient entre les groupes et biaiser ainsi les conclusions menées sur les effets de la supplémentation.

6.2.2 Biais et limites liés à l'exposition à l'altitude

L'intervention réalisée par Friedmann et al. se situait à 1'800 mètre durant 18 jours. Les chercheurs ont estimé que la durée et la dose hypoxique était trop faible pour favoriser le stimulus érythropoïétique (61). Ce biais de confusion a pu impacter les résultats de cette étude. Un article datant de 2014 déduisait aussi qu'il n'y avait pas de changement de performance après un camp de 4 semaines à 1'780 mètres (78).

Les auteures ont détecté une autre limite. En effet, toutes les études, sauf Okazaki et al., n'avaient pas de groupe de comparaison au niveau de la mer. Cela a pu entraîner un biais de confusion, car il est difficile de définir précisément la contribution de l'exposition hypoxique et des interventions diététiques ou médicamenteuses sur les biomarqueurs.

6.2.3 Biais et limites liés aux caractéristiques de la population

L'étude de Hall et al., comportait un nombre de femmes deux fois plus élevé dans l'échantillonnage (n =16) que le nombre d'hommes (n=8). Les femmes tendaient à montrer un changement positif de l'Hbmass, dû à leur mesure initiale plus basse, ce qui empêchait une généralisation des résultats et pouvait comporter un biais de confusion. (62)

6.2.4 Biais et limites liés à la récolte et à l'analyse des données

Lors de l'analyse de l'étude menée par Hall et al., les données d'un athlète ayant obtenu des résultats de ferritine et d'hepcidine relativement élevés ont été supprimées, afin d'éviter de fausses corrélations. Ainsi, le principe d'Intention to treat n'a pas été respecté. De plus ,les biomarqueurs et l'Hbmass n'ont été mesuré que deux fois et il n'y avait pas de recul plusieurs semaines après la redescende. Cette étude ne donnait pas tous les résultats importants de manière chiffrée, notamment concernant la Hbmass. (62)

6.2.5 Biais et limites liés à l'évaluation de la compliance

Certaines études ont évalué la compliance des participants aux interventions. Okazaki et al. annonçaient une surveillance périodique de la compliance au traitement, mais aucun résultat documenté n'était présenté, afin de nuancer les effets relevés (60).

Une autre limite a été décelée dans l'article de Govus et al. Ils n'ont pas documenté la compliance à la supplémentation était journalière, car la prise quotidienne d'un ou des comprimés peut se révéler fastidieuse (57). Ainsi, Schulnik et al. expliquait que l'observance était meilleure lorsqu'il n'était pas nécessaire de prendre un comprimé par jour lors d'un programme de supplémentation (79).

6.2.6 Biais et limites liés à la méthodologie

Aucune information sur le moment de la prise des comprimés n'a été donnée dans l'étude de Friedmann et al. Cette information est primordiale, puisque l'apport de fer per os jusqu'à 6h après l'entraînement est compromis par une élévation des taux d'hepcidine dû à la réponse inflammatoire aiguë (33,34). De plus, cette étude n'a pas commencé la supplémentation avant le stage, afin d'optimiser le statut en fer en amont (61).

Dans l'étude d'Okazaki et al., les athlètes prenant déjà une supplémentation n'ont pas été exclus du protocole n°1. Cela a pu biaiser les résultats qui ont conduits à l'élaboration des calculs pour le dosage de supplémentation de protocole n°2 (60).

Les auteures de ce travail ont été surprises par les hauts taux de ferritine pré-altitude (> 100 µg/l) affichés par certains athlètes de Garvican-Lewis et al. de 2016. Cela pouvait laisser supposer qu'une supplémentation antérieure avait pu être réalisée. Ce point représentait une limite de cette étude, car il n'a pas été explicité. Concernant l'élaboration de leur arbre de régression, ils n'ont pas expliqué clairement leur méthodologie de mise en place des différents groupes. (59)

6.2.7 Biais et limites générales

Concernant le financement des études, la plupart d'entre elles étaient subventionnées par des fédérations sportives nationales. Seule l'étude de Hall et al. comportait un auteur ayant des actions chez une entreprise pharmaceutique spécialisée dans le traitement de l'anémie (62). Bien que ces chercheurs se déclaraient sans conflit d'intérêt, il paraissait important pour les auteures de ce travail de souligner ce point.

6.3 Biais, limites et points forts de notre travail

Le choix de la grille de qualité de l'Academy of Nutrition and Dietetics représentait une limite pour les auteures, étant donné sa classification sommaire en 3 catégories. Les auteures auraient préféré un spectre de notation plus vaste ou une note en pourcentage pour réellement nuancer l'évaluation de la qualité. Le manque de précision de certains articles analysés n'a pas permis de répondre de manière optimale à la grille. De plus, certains éléments relevés dans le chapitre « *Limites et biais des articles inclus* » ayant un impact sur la qualité des articles n'étaient pas évalués dans la grille. En outre, à la suite de multiples lectures approfondies, les auteures se sont également forgées une opinion sur la qualité des études, grâce au jugement professionnel. Ainsi, les articles n'étaient, selon elles, pas tous classifiables au même niveau.

La seconde limite rencontrée par les auteures était la recherche et la sélection des études dans les bases de données. Il s'agit d'une revue quasi systématique de la littérature et pour une question de temps alloué et de consignes de l'école, il a été choisi d'utiliser uniquement les bases de données PubMed et Cinhal. La base de données « SPORTDiscus », consacrée au domaine du sport, n'était pas accessible avec l'école, ainsi plusieurs articles scientifiques correspondant aux critères d'inclusion ont pu échapper à la sélection. L'élaboration des équations de recherches a été une des étapes qui a demandé le plus de temps aux auteures. En effet, à plusieurs reprises, des difficultés ont été rencontrées quant au choix des termes utilisés. Les auteures ont choisi de ne pas sélectionner le type de terme sous les filtres « Mesh Terms » ou « Cinhal Subheading », car cela proposait des résultats moins appropriés et réduisait le nombre d'articles trouvés.

Une autre limite était celle des compétences des auteures dans l'analyse statistique. En effet, lors de l'analyse qualité de l'article de Garvican-Lewis et al. de 2016 qui concernait l'arbre de

régression, les auteures manquaient de connaissance pour affirmer que la procédure était fiable et rigoureuse. De plus, il était difficile pour elles d'évaluer la validité des méthodes d'analyse des biomarqueurs et leur comparabilité.

L'élaboration des critères d'inclusion et d'exclusion comportait des limites. En effet, ils ont été choisis, afin de d'obtenir des échantillons de population et des marqueurs comparables entre les études, ceci pour que les résultats soient interprétables. Les auteures ont considéré que le critère « *Lieu de résidence : participant vivant en altitude basse soit < 1'000 mètres* » était respecté dans les études sélectionnées en se basant sur les lieux d'habitation des participants. Ainsi, les auteures ne pouvaient pas garantir le respect de ce critère et cela peut représenter un biais de confusion.

Concernant les points forts, les auteures ont appliqué une méthodologie systématique et rigoureuse durant la sélection des articles. De l'élaboration des équations de recherche à l'inclusion des sept articles, les étapes se sont déroulées en commun pour éviter tout oubli. La formulation des équations a été réalisée de manière assidue et précise. Au vu du faible nombre d'articles proposant une intervention nutritionnelle, les recherches ont été élargies pour prendre en compte la supplémentation. Les auteures se sont efforcées, malgré l'hétérogénéité des articles et la complexité de cette thématique, d'analyser dans les détails les études et de comparer les résultats de chacune. Le binôme ressort de ce travail avec des connaissances plus complètes et spécifiques sur ce sujet.

6.4 Recommandations tirées

Pour rappel, l'hypothèse de recherche de notre travail était la suivante :

« Des interventions diététiques ou médicamenteuses peuvent être réalisées en amont et durant un séjour en altitude et celles-ci auront un impact positif sur les biomarqueurs du fer. »

Dans l'ensemble, nos résultats tendaient à confirmer cette hypothèse. Friedmann et al. n'ont pas observé de changement d'Hbmass, mais cette étude datait de 1999 et l'exposition à l'altitude était faible.

Après la lecture de la littérature scientifique et l'extraction de nos résultats, les auteures ont été en mesure de tirer les conclusions suivantes :

Préparation

Il est indiqué de vérifier le statut en ferritine sérique 8 à 10 semaines avant un stage en altitude. Si ces valeurs sont inférieures aux normes et même sous le seuil de 50 µg/l, il faut y remédier (17). Dans un premier lieu, une supplémentation per os sera privilégiée et si le déficit est important, une supplémentation IV sera nécessaire. Le choix de la méthode incombe au médecin du sportif.

Durant le séjour

L'athlète doit augmenter ses apports énergétiques, ainsi qu'en fer, pour faire face aux conditions de l'altitude et avoir une érythropoïèse adéquate. L'hypoxie provoque une suppression de l'hepcidine et favorise l'absorption du fer (75). Il faut donc continuer à prendre la supplémentation et, en parallèle, favoriser les aliments riches en fer.

Rôle du diététicien

Le diététicien peut conseiller de vérifier le statut en fer en amont ou observer si l'athlète a des symptômes évidents de déficit en fer. En cas de déplétion, il prodigue des conseils sur les meilleures sources en fer en fonction des habitudes alimentaires (*tableau 1*). Lorsqu'une supplémentation est en place, il met en garde contre les interactions pouvant inhiber l'absorption. En parallèle, il dispense des conseils pour améliorer l'efficacité du traitement, notamment avec les moments de prise adéquats et l'impact de la vitamine C, ainsi que sur le confort digestif.

6.5 Perspectives

En cinquante ans, les stages en altitude et les protocoles se sont fortement développés. Pour le moment, cette pratique concerne principalement les athlètes d'élite. Mais l'entraînement en hypoxie tend à se développer et à devenir accessible pour des sportifs amateurs. De nombreuses salles hypoxiques se créent en ville pour offrir ce service à un public large. Les sportifs moins aguerris peuvent utiliser ces chambres pour préparer un trail, un tournoi sportif ou un séjour en altitude.

Ce domaine est en constante évolution et les perspectives d'avenir concernant les sportifs s'orientent vers une personnalisation et une périodisation plus précise de la dose hypoxique afin d'atteindre le pic de performance (80).

Les scientifiques ont aussi analysé l'exposition hypoxique pour les personnes atteintes d'une pathologie chronique. Cliniquement, l'hypoxie s'applique de manière intermittente et les chercheurs parlent de conditionnement hypoxique. Un dosage adapté n'est pas délétère pour l'organisme. L'hypoxie provoque un conditionnement du corps et à certaines doses peut conduire à une protection ou à stimuler la réparation au niveau tissulaire ou organique (81). L'exposition hypoxique peut avoir lieu de deux manières :

- Préventivement soit avant l'apparition de la pathologie
- En post- conditionnement hypoxique soit après la survenue de la maladie pour stimuler la réparation ou la récupération et éviter une récurrence.

Les chercheurs se sont surtout concentrés sur les pathologies cardiovasculaires, respiratoires et les troubles métaboliques.

Ainsi, des chercheurs ont mis en évidence que les patients résidant à une altitude inférieure à 500 mètres avaient un risque cinq fois plus élevé de souffrir d'obésité que des personnes vivant à plus de 3'000 mètres (82). Une autre étude a comparé des participants avec un poids normal ou un surpoids. Un groupe s'entraînait en condition hypoxique et était comparé à un groupe pratiquant la même charge d'entraînement en normoxie. Cette intervention a produit une baisse significative de la masse grasse et des valeurs de triglycérides et d'insuline chez les personnes entraînées en altitude (83). Ces résultats sont expliqués par la diminution de la concentration de ghréline en altitude, ce qui induit une baisse de l'appétit (84). D'autres recherches ont mis en évidence qu'une augmentation du métabolisme de base et une perte de poids persistaient jusqu'à 4 semaines après la redescente (85,86).

Au niveau cardiovasculaire, une dose adaptée d'hypoxie a des effets cardioprotecteurs avec notamment une baisse de la pression artérielle ou une réduction du risque d'arythmie (87,88).

Il existe donc des études scientifiques qui démontrent un impact positif de l'hypoxie sur des pathologies chroniques. Les scientifiques cherchent maintenant à démontrer cela sur de plus grands échantillonnages et à définir le dosage hypoxique le plus adéquat.

7. Conclusion

Au fil de leurs recherches, les auteures de ce travail se sont rendu compte que peu d'études consacraient l'entier de leur intervention à l'aspect diététique. En grande majorité, celles-ci optaient directement pour une supplémentation médicamenteuse. Mais tous les chercheurs s'accordaient à dire que le fer est un élément important pour un séjour en altitude et qu'il faut le monitorer.

Malgré de nombreux biais et limites méthodologiques relevés, les résultats tirés ont permis de répondre à la question de recherche de cette revue et à l'hypothèse qui en découlait. Des recommandations de bonnes pratiques ont été émises et nuancées en utilisant les compétences d'évidence bases practice des auteures. Bien entendu, cette thématique est très spécifique et un petit nombre d'études est disponible. Pour le moment, les stages en altitude sont associés à la prise d'une supplémentation et le rôle du diététicien reste marginal.

Il serait pertinent, dans les prochaines études scientifiques, que les interventions portent davantage sur des mesures nutritionnelles, afin d'en évaluer l'impact ou qu'il y ait au moins la comptabilisation de l'apport alimentaire en fer. Ceci permettrait d'enrichir la littérature pour les diététiciens et de favoriser des traitements diététiques.

En conclusion, les auteures espèrent que des prochaines études viendront compléter la littérature scientifique sur cette problématique. En sus, des perspectives intéressantes offertes par le phénomène de l'hypoxie, elles espèrent que le rôle du diététicien sera mis plus en avant et qu'une collaboration interprofessionnelle plus importante dans ce domaine sera mise en place. Ainsi, des athlètes moins expérimentés ou des patients se rendant en chambre hypoxique pourraient avoir besoin de conseils sur l'importance du fer en altitude.

8. Remerciements

Les auteures tiennent à remercier chaleureusement leur Directrice de travail de Bachelor Madame Claire Pijollet, pour ses relectures, son soutien, ses conseils avisés et sa disponibilité tout au long de cette année.

Par avance, les auteures remercient la Doctoresse Léal Cauchy Sandra pour sa participation en tant que membre du jury durant notre soutenance finale.

Les auteures souhaitent remercier Monsieur Jean-David Sandoz, documentaliste à la Haute Ecole de Santé de Genève pour son aide précieuse et sa disponibilité, notamment pour répondre à nos questions méthodologiques.

Les auteures remercient infiniment Olivier Rime pour sa relecture attentive et minutieuse, ainsi que ses remarques pertinentes.

Enfin, les auteures tiennent à témoigner toute leur reconnaissance à Jean-Claude Girard pour sa relecture. Elles expriment également leur gratitude à leurs familles et proches pour leurs encouragements tout comme leur soutien durant l'élaboration de ce travail et toute la durée de leur formation.

9. Références bibliographiques

1. Hopkins WG, Hawley JA, Burke LM. Design and analysis of research on sport performance enhancement. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31(3):472-85.
2. Millet GP, Roels B, Schmitt L, Woorons X, Richalet JP. Combining hypoxic methods for peak performance. *Sports Med Auckl NZ.* 2010;40(1):25-1.
3. Wilber RL. Application of altitude/hypoxic training by elite athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(9):1610-24.
4. Levine BD, Stray-Gundersen J. « Living high-training low »: effect of moderate-altitude acclimatization with low-altitude training on performance. *J Appl Physiol Bethesda Md.* 1997;83(1):102-12.
5. Vulont S. Métabolisme du fer. *Arch Pédiatrie.* 2017;24(5):32-9.
6. Arlet J-B, Pouchot J, Lasocki S, Beaumont C, Hermine O. Supplémentation en fer : indications, limites et modalités. *Rev Médecine Interne.* 2013;34(1):26-31.
7. Bergeron MF, Bahr R, Bärtsch P, Bourdon L, Calbet J a. L, Carlsen KH, et al. International Olympic Committee consensus statement on thermoregulatory and altitude challenges for high-level athletes. *Br J Sports Med.* 2012;46(11):770-9.
8. Kechijan D. Optimizing nutrition for performance at altitude: a literature review. *J Spec Oper Med Peer Rev J SOF Med Prof.* 2011;11(1):12-7.
9. Saunders PU, Garvican-Lewis LA, Chapman RF, Périard JD. Special Environments: Altitude and Heat. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2019;29(2):210-9.
10. Organisation mondiale de la Santé. Des lignes directrices de l'OMS aident à détecter la carence en fer et à protéger le développement du cerveau [En ligne]. 2020 [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/20-04-2020-who-guidance-helps-detect-iron-deficiency-and-protect-brain-development>
11. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA.* 1997;277(12):973-6.
12. Rowland T. Iron deficiency in athletes: an update. *Am J Lifestyle Med.* 2012;6(4):319-327.
13. Bigard X, Guezennec C-Y. Nutrition du sportif: Le statut en fer du sportif, ses conséquences et sa correction. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2017. p. 207-25.
14. Belkaid R, Benakli M, Hammoudi-Bendib N, Ramdani-Bouguessa N, Mahi L. Perception de la carence martiale et de l'anémie ferriprive par les médecins de différentes spécialités en Algérie en 2016: enquête SUPFER DZ. *Pan Afr Med J.* 2019;33:48.
15. Pasricha S-RS, Flecknoe-Brown SC, Allen KJ, Gibson PR, McMahon LP, Olynyk JK, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Clin UPDATE.* 2010;193(9):8.

16. Société Suisse de Nutrition (SSN). Valeurs de référence DACH [En ligne]. 2015 [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.sge-ssn.ch/fr/science-et-recherche/denrees-alimentaires-et-nutriments/recommandations-nutritionnelles/valeurs-de-referance-dach/>
17. Clénin G, Cordes M, Huber A, Schumacher YO, Noack P, Scales J, et al. Iron deficiency in sports – definition, influence on performance and therapy. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:44-43. Doi: 10.5167/uzh-119216
18. British Dietetic Association (BDA). Iron: Food Fact Sheet [En ligne]. 2021 [cité 11 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.bda.uk.com/resource/iron-rich-foods-iron-deficiency.html>
19. ANSES. Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments [En ligne]. 2020 [cité 1 juill 2021]. Disponible sur: <https://ciqual.anses.fr/>
20. Kalafati M, Jamurtas AZ, Nikolaidis MG, Paschalis V, Theodorou AA, Sakellariou GK, et al. Ergogenic and Antioxidant Effects of Spirulina Supplementation in Humans. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(1):142-51.
21. Suliburska J, Szulińska M, Tinkov A. et al. Effect of Spirulina maxima Supplementation on Calcium, Magnesium, Iron, and Zinc Status in Obese Patients with Treated Hypertension. *Biol Trace Elem Res*. 2016;173:1-6. Doi: 10.1007/s12011-016-0623-5
22. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet*. 2014;46(7):678-84.
23. Loréal O, Ropert M, Doyard M, Island M-L, Fatih N, Detivaud L, et al. Métabolisme du fer en 2012. *Rev Francoph Lab*. 2012;442:31-7.
24. Chatard J-C, Mujika I, Guy C, Lacour J-R. Anaemia and Iron Deficiency in Athletes. *Sports Med*. 1999;27(4):229-40.
25. Mario N. Marqueurs biologiques pour le diagnostic des troubles du métabolisme du fer. *Rev Francoph Lab*. 2012;442:39-48.
26. Sim M, Garvican-Lewis LA, Cox GR, Govus A, McKay AKA, Stellingwerff T, et al. Iron considerations for the athlete: a narrative review. *Eur J Appl Physiol*. 2019;119(7):1463-78.
27. Tarnowski C. Are my iron levels affecting my performance? [En ligne]. 2020 [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.mysportscience.com/post/iron-levels-and-performance>
28. Parks RB, Hetzel SJ, Brooks MA. Iron Deficiency and Anemia among Collegiate Athletes: A Retrospective Chart Review. *Med Sci Sports Exerc*. 2017;49(8):1711-5.
29. Venderley AM, Campbell WW. Vegetarian diets : nutritional considerations for athletes. *Sports Med Auckl NZ*. 2006;36(4):293-305.
30. Ferrucci L, Maggio M, Bandinelli S, Basaria S, Lauretani F, Ble A, et al. Low Testosterone Levels and the Risk of Anemia in Older Men and Women. *Arch Intern Med*. 2006;166(13):1380-8.

31. Bachman E, Travison TG, Basaria S, Davda MN, Guo W, Li M, et al. Testosterone Induces Erythrocytosis via Increased Erythropoietin and Suppressed Hepcidin: Evidence for a New Erythropoietin/Hemoglobin Set Point. *J Gerontol Ser A*. 2014;69(6):725-35.
32. Hackney AC, Szczepanowska E, Viru AM. Basal testicular testosterone production in endurance-trained men is suppressed. *Eur J Appl Physiol*. 2003;89(2):198-201. doi: 10.1007/s00421-003-0794-6.
33. 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*. 2012;22(2):88-79.
34. Peeling P, Dawson B, Goodman C, Landers G, Wiegerinck ET, Swinkels DW, et al. Effects of exercise on hepcidin response and iron metabolism during recovery. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2009;19(6):583-97.
35. Andrade AT, Souza JP, Shaw ST Jr, Belsey EM, Rowe PJ. Menstrual blood loss and body iron stores in Brazilian women. *Contraception*. 1991;43(3):241-9. doi: 10.1016/0010-7824(91)90143-4.
36. Nattiv A, Agostini R, Drinkwater B, Yeager KK. The female athlete triad. The inter-relatedness of disordered eating, amenorrhea, and osteoporosis. *Clin Sports Med*. 1994;13(2):405-18.
37. Burke L, Deakin V. Prevention, detection and treatment of iron depletion and deficiency in athletes. Australia: Mc Graw Hill; 2010. p. 222-59.
38. Otto JM, Montgomery HE, Richards T. Haemoglobin concentration and mass as determinants of exercise performance and of surgical outcome. *Extreme Physiol Med*. 2013;2:33.
39. Wachsmuth NB, Aigner T, Völzke C, Zapf J, Schmidt WF. Monitoring Recovery from Iron Deficiency Using Total Hemoglobin Mass. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47(2):419-27.
40. 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*. 2007;103(4):381.
41. Koulaouzidis A, Said E, Cottier R, Saeed AA. Soluble transferrin receptors and iron deficiency, a step beyond ferritin. A systematic review. *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. 2009;18(3):345-52.
42. Armstrong LE, Pumerantz AC, Fiala KA, Roti MW, Kavouras SA, Casa DJ, et al. Human hydration indices: acute and longitudinal reference values. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2010;20(2):145-53.
43. Garvican LA, Lobigs L, Telford R, Fallon K, Gore CJ. Haemoglobin Mass in an Anaemic Female Endurance Runner Before and After Iron Supplementation. *Int J Sports Physiol Perform*. 2011;6(1):137-40.
44. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol*. 2017;4(11):524-33.

45. Burden RJ, Morton K, Richards T, Whyte GP, Pedlar CR. Is iron treatment beneficial in, iron-deficient but non-anaemic (IDNA) endurance athletes? A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2015;49(21):1389-97.
46. Schaap CCM, Hendriks JCM, Kortman GAM, Klaver SM, Kroot JJC, Laarakkers CMM, et al. Diurnal rhythm rather than dietary iron mediates daily hepcidin variations. *Clin Chem.* 2013;59(3):527-35.
47. Pedlar CR, Bruignara C, Bruinvels G, Burden R. Iron balance and iron supplementation for the female athlete: A practical approach. *Eur J Sport Sci.* 2018;18(2):295-305.
48. Roskamm H, Landry F, Samek L, Schlager M, Weidemann H, Reindell H. Effects of a standardized ergometer training program at three different altitudes. *J Appl Physiol.* 1969;27(6):840-7.
49. Dill DB, Adams WC. Maximal oxygen uptake at sea level and at 3,090-m altitude in high school champion runners. *J Appl Physiol.* 1971;30(6):854-9.
50. Bärtsch P, Saltin B, Dvorak J. Consensus statement on playing football at different altitude. *Scand J Med Sci Sports.* 2008;18(1):96-9.
51. Maughan RJ. Role of micronutrients in sport and physical activity. *Br Med Bull.* 1999;55(3):683-90.
52. Cerretelli P, Monod H. *Traité de physiologie de l'exercice et du sport.* Paris: Edition Masson; 2002.
53. Beaumont C, Nicolas G, Vaulont S. Heparin, a key regulator of iron metabolism. *2003;9:27-36.*
54. Stefan Küng. «Pyramide en chantier». [En ligne]. 2021 [cité 18 juill 2021] Disponible sur: <https://www.lematin.ch/story/stefan-kueng-pyramide-en-chantier-355788795993>
55. Handu D, Moloney L, Wolfram T, Ziegler P, Acosta A, Steiber A. Academy of Nutrition and Dietetics Methodology for Conducting Systematic Reviews for the Evidence Analysis Library. *J Acad Nutr Diet.* 2016;116(2):311-8.
56. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Moher D et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj.* 2021;372.
57. Govus AD, Garvican-Lewis LA, Abbiss CR, Peeling P, Gore CJ. Pre-Altitude Serum Ferritin Levels and Daily Oral Iron Supplement Dose Mediate Iron Parameter and Hemoglobin Mass Responses to Altitude Exposure. *PLoS ONE.* 2015;10(8):135-120.
58. Koivisto-Mørk AE, Paur I, Paulsen G, Garthe I, Raastad T, Bastani NE, et al. Dietary Adjustments to Altitude Training in Elite Endurance Athletes; Impact of a Randomized Clinical Trial With Antioxidant-Rich Foods. *Front Sports Act Living.* 2020;2:106.
59. Garvican-Lewis LA, Govus AD, Peeling P, Abbiss CR, Gore CJ. Iron Supplementation and Altitude: Decision Making Using a Regression Tree. *J Sports Sci Med.* 2016;15(1):204-5.

60. Okazaki K, Stray-Gundersen J, Chapman RF, Levine BD. Iron insufficiency diminishes the erythropoietic response to moderate altitude exposure. *J Appl Physiol*. 2019;127(6):1569-78.
61. Friedmann B, Jost J, Rating T, Weller E, Werle E, Eckardt KU, et al. Effects of iron supplementation on total body hemoglobin during endurance training at moderate altitude. *Int J Sports Med*. 1999;20(2):78-85.
62. Hall R, Peeling P, Nemeth E, Bergland D, McCluskey WTP, Stellingwerff T. Single versus Split Dose of Iron Optimizes Hemoglobin Mass Gains at 2106 m Altitude. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(4):751-9.
63. Garvican-Lewis LA, Vuong VL, Govus AD, Peeling P, Jung G, Nemeth E, et al. Intravenous Iron Does Not Augment the Hemoglobin Mass Response to Simulated Hypoxia. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50(8):1669-78.
64. Stellingwerff T, Peeling P, Garvican-Lewis LA, Hall R, Koivisto AE, Heikura IA, et al. Nutrition and Altitude: Strategies to Enhance Adaptation, Improve Performance and Maintain Health: A Narrative Review. *Sports Med*. 2019;49(2):169-84.
65. Ashenden MJ, Gore CJ, Martin DT, Dobson GP, Hahn AG. Effects of a 12-day « live high, train low » camp on reticulocyte production and haemoglobin mass in elite female road cyclists. *Eur J Appl Physiol*. 1999;80(5):472-8.
66. De Paula P, Niebauer J. Effects of high altitude training on exercise capacity: fact or myth. *Sleep Breath Schlaf Atm*. 2012;16(1):233-9.
67. Garvican-Lewis LA, Sharpe K, Gore CJ. Time for a new metric for hypoxic dose? *J Appl Physiol Bethesda Md*. 2016;121(1):352-5.
68. Hung S-C, Tung T-Y, Yang C-S, Tarng D-C. High-calorie supplementation increases serum leptin levels and improves response to rHuEPO in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2005;45(6):1073-83.
69. Gore CJ, Hahn A, Rice A, Bourdon P, Lawrence S, Walsh C, et al. Altitude training at 2690m does not increase total haemoglobin mass or sea level VO₂max in world champion track cyclists. *J Sci Med Sport*. 1998;1(3):156-70.
70. Wachsmuth NB, Völzke C, Prommer N, Schmidt-Trucksäss A, Frese F, Spahl O, et al. The effects of classic altitude training on hemoglobin mass in swimmers. *Eur J Appl Physiol*. 2013;113(5):1199-211.
71. Agence mondiale antidopage. Liste des interdictions [En ligne]. 2017 [cité 24 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.wada-ama.org/fr/content/liste-des-interdictions>
72. Larson-Meyer DE, Woolf K, Burke L. Assessment of Nutrient Status in Athletes and the Need for Supplementation. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2018;28(2):139-58.
73. Burtcher M, Niedermeier M, Burtcher J, Pesta D, Suchy J, Strasser B. Preparation for Endurance Competitions at Altitude: Physiological, Psychological, Dietary and Coaching Aspects. A Narrative Review. *Front Physiol*. 2018;9:1504. Doi: 10.3389/fphys.2018.01504

74. Windsor JS, Rodway GW. Heights and haematology: the story of haemoglobin at altitude. *Postgrad Med J.* 2007;83(977):148-51.
75. Talbot NP, Lakhal S, Smith TG, Privat C, Nickol AH, Rivera-Ch M, et al. Regulation of hepcidin expression at high altitude. *Blood.* 2012;119(3):857-60.
76. Roberts D, Smith DJ. Training at moderate altitude: iron status of elite male swimmers. *J Lab Clin Med.* 1992;120(3):387-91.
77. Capling L, Beck KL, Gifford JA, Slater G, Flood VM, O'Connor H. Validity of Dietary Assessment in Athletes: A Systematic Review. *Nutrients.* 2017;9(12):1313.
78. Chapman RF, Karlsen T, Resaland GK, Ge RL, Harber MP, Witkowski S, Stray-Gundersen J, Levine BD. Defining the "dose" of altitude training: how high to live for optimal sea level performance enhancement. *J Appl Physiol.* 2014;116(6):595-603. doi: 10.1152/jappphysiol.00634.2013.
79. Schultink W. Programmes de supplémentation en fer : conformité des groupes cibles et fréquence de la prise de comprimés. *Food Nutr Bull.* 1996;17(1):1-5.
80. Baillieul S, Brugniaux J. Into thin air – Entraînement en altitude et conditionnement hypoxique : du sportif au malade. *Rev Mal Respir.* 2021;38(4):404-17.
81. Verges S, Chacaroun S, Godin-Ribuot D, Baillieul S. Hypoxic Conditioning as a New Therapeutic Modality. *Front Pediatr.* 2015;3:58. Doi: 10.3389/fped.2015.00058.
82. Voss JD, Masuoka P, Webber BJ, Scher AI, Atkinson RL. Association of elevation, urbanization and ambient temperature with obesity prevalence in the United States. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(10):1407-12. Doi: 10.1038/ijo.2013.5.
83. Haufe S, Wiesner S, Engeli S, Luft FC, Jordan J. Influences of normobaric hypoxia training on metabolic risk markers in human subjects. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40(11):1939-1944.
84. Bailey DP, Smith LR, Christmas BC, Taylor L, Stensel DJ, Deighton K, et al. Appetite and gut hormone responses to moderate-intensity continuous exercise versus high-intensity interval exercise, in normoxic and hypoxic conditions. *Appetite.* 2015;89:237-45.
85. Wiesner S, Haufe S, Engeli S, Mutschler H, Haas U, Luft FC, Jordan J. Influences of normobaric hypoxia training on physical fitness and metabolic risk markers in overweight to obese subjects. 2010;18(1):116-120.
86. Netzer NC, Chytra R, Küpper T. Low intense physical exercise in normobaric hypoxia leads to more weight loss in obese people than low intense physical exercise in normobaric sham hypoxia. *Sleep and Breathing.* 2008;12(2):129-134.
87. Lyamina NP, Lyamina SV, Senchiknin VN, Mallet RT, Downey HF, Manukhina EB. Normobaric hypoxia conditioning reduces blood pressure and normalizes nitric oxide synthesis in patients with arterial hypertension. *Journal of hypertension.* 2011;29(11):2265-2272.
88. Manukhina EB, Belkina LM, Terekhina OL, Abramochkin DV, Smirnova EA, Budanova OP, Downey HF et al. Normobaric, intermittent hypoxia conditioning is cardio-and vasoprotective in rats. *Experimental Biology and Medicine.* 2013;238(12):1413-1420.

10. Annexes

10.1 Protocole du travail de Bachelor

h e d s

Haute école de santé
Genève
Filière Nutrition et diététique

Rue des Caroubiers 25
CH-1227 Carouge

T +41 22 388 34 60
F +41 22 388 34 50

diet.heds@hesge.ch
www.hesge.ch/heds

Méthodologie de recherche 3 et biostatistiques

Protocole Travail de Bachelor

Thème : Fer et altitude

Tutrice : Claire Pijollet

Ophélie DEFFERRARD

Larissa LEPORI

3^{ème} BSc Nutrition et diététique

Décembre 2020



Table des matières

1. Introduction	58
1.1 L'apport en fer dans la population adulte	58
1.2 Métabolisme du fer	58
1.3 Le fer chez les sportifs	59
1.4 Les paramètres biologiques	59
1.5 Les stages en altitude et le phénomène de l'hypoxie	19
1.6 Buts de l'entraînement en hypoxie	20
1.7 Le fer en altitude	20
2 Question de recherche	61
2.1 Question de recherche principale.....	61
3 Méthodologie	62
3.1 Design.....	62
3.2 Stratégies de recherche	62
3.3 Sélection des études.....	63
3.4 Critères d'inclusion et d'exclusion	63
3.4.1 Type d'étude.....	63
3.4.2 Population	63
3.4.3 Intervention.....	63
3.5 Outcomes	63
4 Calendrier	65
5 Références	66

1. Introduction

1.1 L'apport en fer dans la population adulte

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le déficit en fer est une problématique largement répandue dans la population. Quelque 640 millions de femmes souffrent d'une anémie en 2019 (1). Les femmes en âge de procréer sont particulièrement à risque en lien avec les cycles menstruels. Les pertes sanguines pendant les menstruations représentent entre 30 à 60 ml soit 0.5 mg par jour de fer avec des variations individuelles(2).

Les sportifs sont eux-aussi à risque de développer un statut martial déficient. Environ 35% des femmes athlètes auraient une carence en fer et la prévalence augmenterait à 52% chez les adolescentes(3,4).

1.2 Métabolisme du fer

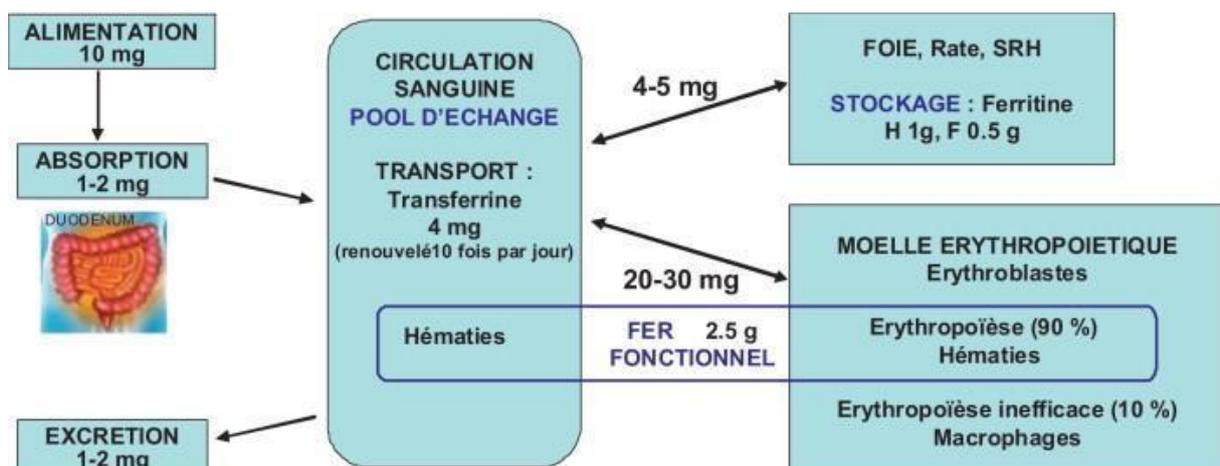
L'apport en fer provient de notre alimentation. Pour une couverture adéquate des besoins, la Société Suisse de Nutrition recommande un apport de 10 mg de fer par jour pour les hommes et de 15 mg pour les femmes non ménopausées(5). Pour les sportifs, la valeur préconisée est de 14mg(4).

Ce micro-nutriment se trouve sous deux natures qui ont une biodisponibilité différente. Le fer héminique, où la molécule de fer est reliée à l'hème, a une biodisponibilité de 20-30%. Il est présent dans les produits d'origine animale comme la viande, le poisson, les fruits de mer ou les abats. Quant au fer non-héminique, il se trouve dans les aliments végétaux tels que les céréales, les oléagineux ou le tofu, mais aussi dans les œufs. Sa biodisponibilité est faible, respectivement de 2 à 5%(6).

Le fer est absorbé dans le tractus intestinal au niveau du duodénum. L'entrée du fer non-héminique peut être facilitée par la vitamine C. D'autres substances inhibent l'absorption comme les oxalates, les phytates, les polyphénols ou les tanins(6). Différents facteurs régulent l'absorption dans la lumière intestinale, afin de maintenir une homéostasie car il n'y a pas de contrôle au niveau de l'élimination. Le plus important est l'hepcidine que l'on nomme « hormone du fer » qui est produite par le foie. Elle régule l'absorption en fonction des réserves disponibles. Si les hépatocytes détectent une hausse de l'apport en fer, ils produisent plus d'hepcidine, ceci pour de diminuer son entrée.

Le stock de fer de l'organisme varie entre 2 à 5 g selon les individus. Le foie emmagasine un tiers sous forme de ferritine (Figure 1)(7). Le reste se retrouve dans l'hémoglobine et la myoglobine(2). La moëlle osseuse va utiliser le fer pour synthétiser de l'hémoglobine. Ce métal joue aussi un rôle dans différentes réactions enzymatiques. Dans une situation stable, les pertes habituelles en fer sont inférieures à 2 mg par jour sans compter les pertes durant les menstruations.

Figure 1 Le fer dans l'organisme



1.3 Le fer chez les sportifs

Les sportifs d'endurance sont particulièrement à risque d'une déplétion en fer. Il existe plusieurs causes, par exemple(2):

- Des apports insuffisants
- Une mauvaise absorption
- Des hémorragies digestives sans symptômes marqués
- Une destruction des globules rouges

Une transpiration excessive ainsi que des hématuries peuvent aussi entraîner une perte de fer, mais cela reste minime.

La pratique sportive entraîne une ischémie transitoire du tractus digestif selon l'intensité et la durée de l'effort, car le sang irrigue principalement les muscles durant un entraînement. L'utilisation de médicaments anti-inflammatoires ou les sécrétions gastriques peuvent elles aussi provoquer des microlésions. De plus, une activité physique va provoquer une réaction inflammatoire et va affecter le métabolisme du fer. Un effort intense va augmenter le taux d'hepcidine et donc une baisse d'absorption du fer.

1.4 Les paramètres biologiques

Il existe de multiples marqueurs biologiques en lien avec le fer. Voici un tableau récapitulant les plus importants:

Biomarqueurs	Fonction en lien avec le fer	Normes pour les adultes(8)
Ferritine sérique (plasmatique)	Forme de stockage 1 µg de ferritine = 8 mg de fer	30-300 µg/l
Transferrine	Forme de transport et d'échange	1.7-3.7 g/l
Fer sérique (plasmatique)	Transport et échange	10-30 µmol/l
Saturation de la transferrine (quotient du fer sérique et de la transferrine)	Indique le fer disponible pour l'érythropoïèse	20-40%
Hémoglobine	Forme fonctionnelle	Femmes : 12-16 g/dl Hommes : 13-18 g/dl

Différents facteurs peuvent perturber les résultats comme par exemple un exercice physique prolongé, une hypohydratation ou une infection. Par conséquent, il est difficile d'avoir une valeur fiable(8). Le dosage du fer sérique seul n'a que peu d'intérêt, car il existe des variations importantes au cours de la journée et cela ne représente pas un aperçu fiable des réserves en fer(7). Quant à la saturation, elle ne diminue que si les réserves et l'hémoglobine sont basses.

Il y a trois stades pour catégoriser un déficit martial(2) :

1. L'anémie latente : Une baisse de la ferritine à $<30 \mu\text{g/l}$ équivaut à des réserves basses. Si $<15 \mu\text{g/l}$, c'est une carence en fer.
2. Pré-anémie : Diminution de la ferritine et du fer sérique
3. L'anémie : Baisse de la ferritine $<12 \mu\text{g}$ et $<12\text{-}13 \text{ g/dl}$ d'hémoglobine

1.5 Les stages en altitude et le phénomène de l'hypoxie

L'organisme perçoit de l'oxygène(O_2) et élimine du dioxyde de carbone(CO_2) dans l'air par l'intermédiaire des poumons. Ce phénomène d'échanges gazeux est nommé « *consommation d' O_2 (VO_2)* » et « *rejet de CO_2 (VCO_2)* ». Ces échanges s'effectuent par diffusion passive grâce au gradient de pression alvéolo-capillaire. Chez le sportif, on peut mesurer la VO_2 Max qui est le débit maximal d'oxygène que l'organisme peut percevoir et utiliser lors de l'activité physique, soit la puissance maximale aérobie. Elle représente une indication du niveau d'endurance et de performance physique(9).

En altitude, le phénomène de l'hypoxémie apparaît. Il s'agit d'une diminution anormale de la quantité d'oxygène contenue dans le sang engendrant une hypoxie, soit une diminution de la quantité d'oxygène que le sang distribue aux tissus(9).

Plusieurs éléments interviennent sur la ventilation pulmonaire et les échanges gazeux. La réduction de la pression partielle en oxygène et l'augmentation de l'humidité dans l'air diminuent la proportion des autres gaz et particulièrement celle d'oxygène dans l'air inspiré. De plus, la pression alvéolaire en oxygène est abaissée. De ce fait, en altitude, les échanges gazeux alvéolo-capillaires sont impactés.

La plus grande partie de l'oxygène dans le sang se trouve liée à l'hémoglobine, la diminution de la pression partielle en oxygène dans le sang artériel influence la quantité d'oxygène présente dans le sang.

L'adaptation immédiate sera l'hyperventilation et l'augmentation du débit cardiaque, afin de pallier aux besoins en oxygène de l'organisme. L'hypoxie induit de grandes modifications sur la composition du sang. Dès deux semaines d'exposition au-delà de 1800 mètres d'altitude, la concentration en globules rouges(GR) augmente. Car il y a une élévation de la sécrétion d'érythropoïétine qui agit au niveau de la moëlle osseuse pour synthétiser des GR. Le taux d'hémoglobine sera nettement supérieur à la valeur habituelle et il y aura un meilleur transport d'oxygène aux tissus. Cette augmentation des globules rouges, nommée polyglobulie est concomitante avec l'élévation de l'hématocrite et de la concentration de l'hémoglobine. Ce phénomène engendre une élévation des besoins en fer, d'autant plus lors de la pratique d'activité physique(10).

1.6 Buts de l'entraînement en hypoxie

L'exercice en situation d'hypoxie se pratique en moyenne altitude (1'800-2'500m) et nécessite au minimum une durée de deux semaines pour espérer obtenir des modifications physiologiques bénéfiques. Ceci se pratique pour deux motifs:

11. En vue de compétition se déroulant en altitude modérée ou haute.
12. Le désir de potentialiser son entraînement par l'hypoxie en vue d'une compétition en basse altitude, en d'autres termes, d'améliorer les performances physiques.

L'entraînement en altitude engendre une élévation du nombre de GR et donc une meilleure capacité de transport de l'oxygène. A terme, une amélioration de la VO_2Max permettrait d'optimiser les performances en plaine. Cependant, les effets se dissipent et ne durent en moyenne que 10 à 15 jours(10,11).

1.7 Le fer en altitude

Certains facteurs peuvent influencer la réponse de la masse de l'hémoglobine à l'entraînement en altitude. Parmi ceux-ci se trouve le niveau d'altitude, la durée de l'exposition à l'altitude (la dose hypoxique), le sexe, la déshydratation, l'inflammation et les réserves en fer. Plusieurs études ont confirmé que le statut en fer en pré-stage a un impact important dans la réponse de l'augmentation de l'hémoglobine à l'entraînement en altitude et qu'un statut en fer non déficient est nécessaire(12–14).

Dans ce type de situation, il nous semble primordial d'agir tôt avec des interventions nutritionnelles pour prévenir ou améliorer les réserves en fer. Le suivi des valeurs biologiques notamment de la saturation de la transferrine, qui pour rappel a un rôle dans l'érythropoïèse, et de l'hémoglobine est important pour surveiller l'évolution du fer et l'impact de nos actions. Une prise en charge interprofessionnelle est nécessaire afin de favoriser la réussite du stage en altitude du sportif.

2 Question de recherche

2.1 Question de recherche principale

La question de recherche principale du travail est la suivante :

“Quelles sont les recommandations de bonnes pratiques en lien avec le fer pour la préparation et durant un stage en altitude chez l'adulte pratiquant un sport d'endurance?”

P : Adulte en bonne santé pratiquant un sport d'endurance durant un stage en altitude

I : Interventions nutritionnelles et supplémentation orale en fer

C : pas d'intervention nutritionnelle

O : Amélioration du statut en fer

3 Méthodologie

3.1 Design

Pour ce travail, nous allons réaliser une revue quasi systématique. Le cadre de référence va permettre de décrire les concepts principaux de notre question de recherche. Nous décrirons les raisons des stades en altitude chez les sportifs d'endurance et les différents schémas possibles, le métabolisme du fer et particulièrement en état d'hypoxie et les données biochimiques fiables pour détecter une carence ou une anémie en fer chez le sportif. Pour ce faire, nous utiliserons les bases de données scientifiques mais aussi la littérature grise.

3.2 Stratégies de recherche

Pour répondre à notre problématique, nous utiliserons les bases de données PubMed et Cinahl qui sont toutes les deux axées sur le domaine médical. Pour notre équation de recherche, nous avons défini plusieurs concepts que nous avons mis sous forme de mots-clés avec les thésaurus de chaque base de données. Ceux-ci sont résumés dans le tableau suivant:

Concepts	MeSh Terms en français	PubMed (HeTop)	Cinhal (Cinhal Subject Headings)
Fer	Fer OU Fer alimentaire	Iron OR Iron,dietary	Iron
Altitude	Altitude	Altitude	Altitude
Interventions nutritionnelles	Diétothérapie OU Thérapie nutritionnelle	Diet therapy OR Nutrition therapy	Diet therapy
Sports d'endurance	Endurance physique	Physical endurance	Physical endurance OU Sports endurance

Notre équation de recherche finale est la suivante :

« Nutrition therapy OR Diet therapy AND iron OR iron, dietary AND altitude AND physical endurance »

3.3 Sélection des études

Avec cette équation, nous chercherons les articles les plus pertinents pour répondre à notre question de recherche. En premier, nous les retiendrons en nous basant sur le titre. Puis la deuxième étape est de sélectionner les articles par l'abstract. Pour les trier, nous réaliserons une lecture complète des articles. La sélection finale des documents sera effectuée au moyen de la grille d'analyse qualité de l'Academy of Nutrition and Dietetics traduite en français et présentée dans le module Méthodologie de recherche(15).

3.4 Critères d'inclusion et d'exclusion

3.4.1 Type d'étude

Nous souhaitons inclure dans notre travail des publications de grades A (preuve scientifique établie), ce qui correspond à des méta-analyses ou des essais contrôlés randomisés. Notre sujet étant précis, nous avons choisi d'élargir notre choix de typologie de publication en incluant également des études de cohorte étant classées dans le grade B (présomption scientifique). Dans le cas où nos articles sélectionnés seraient en nombres insuffisants, nous élargirons nos critères d'inclusion au grade inférieur comprenant des publications telles que des revues narratives.

Nous privilégierons les études de moins de 10 ans pour être au plus près des connaissances actuelles.

3.4.2 Population

Inclusion: adultes entre 18 et 65 ans, de tout type d'ethnie, les deux sexes peuvent être représentés. Nous recherchons une population en bonne santé générale pratiquant une activité physique d'endurance (natation, cyclisme, course à pied...). Nous souhaitons que ces personnes habitent en plaine ou en basse altitude, soit moins de 800 mètres et doivent suivre un régime alimentaire conventionnel.

Exclusion: femmes enceintes, enfants ou population vivant déjà en altitude (>1'000 mètres). Les sportifs atteints de tout type de pathologie aiguë ou chronique, une anémie macrocytaire due à une carence en B9 et/ou B12, une anémie inflammatoire, une thalassémie ou une anémie d'origine héréditaire.

L'état des réserves en fer des participants n'est pas un critère d'inclusion ou d'exclusion.

3.4.3 Intervention

Inclusion : stage en altitude de minimum 2 semaines, sportifs suivants des interventions nutritionnelles avant ou durant le stage. La supplémentation médicamenteuse en complément est acceptée.

Le schéma d'entraînement, vivre et s'entraîner en altitude ou vivre en bas et s'entraîner en haut n'est pas un critère de recherche.

3.5 Outcomes

Le but serait de créer un tableau qui contiendrait les résultats des articles sélectionnés. Cette table répertoriera les interventions nutritionnelles pour maintenir ou améliorer le statut en fer et surtout leur efficacité par rapport au statut en fer. Nous ferons aussi une colonne par rapport à la durée de l'intervention. Si nos études utilisent la supplémentation médicamenteuse, nous intégrerons ce concept dans le tableau et nous indiquerons le type, la posologie, la durée et l'effet.

La finalité serait de créer un arbre décisionnel en se basant sur nos résultats. Ce protocole compilerait les recommandations de bonnes pratiques avant et durant un stage telles que les interventions nutritionnelles à mettre en place, le moment, la durée et aussi les cibles biologiques à atteindre. Il fournirait les recommandations en termes d'apport en fer et les indicateurs à suivre pour représenter le statut en fer du sportif.

Ce schéma contiendrait aussi les conseils à fournir en cas de supplémentation orale pour améliorer la compliance, l'absorption et le confort digestif. Tout ceci dans le but de préparer au mieux notre client sportif à atteindre son objectif après ce stage en altitude.

4 Calendrier

Calendrier			
Tâches	Temps	Délais	Statut
Semaine d'immersion	26 au 30 octobre 2020		Terminé
Protocole QR + MeSh Terms Introduction Méthodologie Finalisation	2 novembre au 18 décembre 2 nov au 16 nov 16 nov au 30 nov 1 ^{er} déc au 13 déc 14 déc au 18 déc	18 décembre 2020	Terminé
Séminaire Préparation + envoi résumé Feedback séminaire	7 janvier au 11 janvier	11 janvier 2021	En cours
Sélection et lecture des articles	22 février au 18 avril 2021		-
Rédaction	19 avril au 14 juin		-
Partie des résultats + discussion	10 mai au 14 juin	Après les séminaires	-
Relecture par tutrice	14 juin au 5 juillet 2021		-
Corrections et finalisation	5 juillet au 26 juillet 2021		-
Remise TBS		30 juillet 2021	-
Soutenance Préparation	16 août au 27 août 2021	Septembre 2021	-

Périodes bloquées	
Vacances de Noël	21 décembre au 6 janvier 2021
Semaine de révisions semestre 5	25 janvier au 31 janvier 2021
Examens semestre 5	1 ^{er} février au 14 février 2021
Vacances	15 février au 21 février 2021
Vacances de Pâques	29 mars au 6 avril 2021
Examens semestre 6	28 juin au 4 juillet 2021
Vacances d'été	1 ^{er} août au 16 août 2021

5 Références

1. Organisation mondiale de la Santé. Des lignes directrices de l'OMS aident à détecter la carence en fer et à protéger le développement du cerveau [En ligne]. 2020 [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/20-04-2020-who-guidance-helps-detect-iron-deficiency-and-protect-brain-development>
2. Bigard X, Guezennec C-Y. Nutrition du sportif : Le statut en fer du sportif, ses conséquences et sa correction. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2017. p. 207-25.
3. Tarnowski C. Are my iron levels affecting my performance? [En ligne]. 2020 [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.mysportscience.com/post/iron-levels-and-performance>
4. Cléin G, Cordes M, Huber A, Schumacher YO, Noack P, Scales J, et al. Iron deficiency in sports – definition, influence on performance and therapy. Swiss Med Wkly. 2015;145. doi: 10.4414/smw.2015.14196.
5. Société Suisse de Nutrition (SSN). Valeurs de référence DACH [En ligne]. 2015. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.sge-ssn.ch/fr/science-et-recherche/denrees-alimentaires-et-nutriments/recommandations-nutritionnelles/valeurs-de-reference-dach/>
6. Vaulont S. Métabolisme du fer. Arch Pédiatrie. Paris : 2017;24(5) :32-9.
7. Mario N. Marqueurs biologiques pour le diagnostic des troubles du métabolisme du fer. Rev Francoph Lab. 2012;42(442):48-39.
8. Burke L, Deakin V. Prevention, detection and treatment of iron depletion and deficiency in athletes. Clinical Sports Nutrition. Australia: McGraw-Hill Education; 2010.
9. Maughan RJ. Role of micronutrients in sport and physical activity. Br Med Bull.1999;55(3):683-90.
10. Cerretelli P, Monod H. Traité de physiologie de l'exercice et du sport. Paris: Edition Masson; 2002.
11. Levine BD, Stray-Gundersen J. « Living high-training low »: effect of moderate-altitude acclimatization with low-altitude training on performance. J Appl Physiol;1997;83(1):102-12.
12. Nummela A, Eronen T, Koponen A, Tikkanen H, Peltonen JE. Variability in hemoglobin mass response to altitude training camps. Scand J Med Sci Sports. 2021;31(1):44-51. doi: 10.1111/sms.13804.
13. Garvican LA, Lobigs L, Telford R, Fallon K, Gore CJ. Haemoglobin Mass in an Anaemic Female Endurance Runner Before and After Iron Supplementation. Int J Sports Physiol Perform. 2011;6(1):137-40.
14. Garvican-Lewis LA, Vuong VL, Govus AD, Peeling P, Jung G, Nemeth E, et al. Intravenous Iron Does Not Augment the Hemoglobin Mass Response to Simulated Hypoxia. Med Sci Sports Exerc. 2018;50(8):1669-78.
15. Handu D, Moloney L, Wolfram T, Ziegler P, Acosta A, Steiber A. Academy of Nutrition and Dietetics Methodology for Conducting Systematic Reviews for the Evidence Analysis Library. J Acad Nutr Diet. 2016;116(2):311-8.