

# 13

## Système immunitaire

De nombreux travaux se sont attachés à l'étude de la relation entre l'exercice physique et les paramètres immunitaires. Deux situations différentes sont à envisager : d'une part la réponse immédiate à un exercice unique et d'autre part les effets à long terme de l'entraînement physique sur le système immunitaire.

### Exercice physique aigu et fonctions immunitaires

En général, pendant et immédiatement après l'exercice intense, le nombre total de leucocytes (polynucléaires et mononucléaires) circulants augmente. Cette leucocytose est proportionnelle à l'intensité et à la durée de l'exercice (Mc Carthy et Dale, 1988). Elle disparaît 24 heures après l'exercice.

### Répartition des populations lymphocytaires

Plusieurs travaux décrivent les changements induits par l'exercice sur les sous-types de cellules mononuclées sanguines que sont les neutrophiles, lymphocytes et monocytes (Nieman et coll., 1994 ; Pedersen et Hoffman-Goetz, 2000).

Pendant l'exercice, l'augmentation du nombre de lymphocytes concerne aussi bien les lymphocytes T CD4+ ou CD8+ que les lymphocytes B CD19+ et les NK (*Natural Killer*) CD16+ ou CD56+. Les populations les plus augmentées sont les cellules NK et les lymphocytes CD8+, induisant une diminution du rapport CD4+/CD8+ pouvant atteindre 30 à 60 %. L'augmentation des cellules NK entraîne une diminution des lymphocytes T CD4+ (Fry et coll., 1992).

La période post-exercice est caractérisée par une diminution du nombre de lymphocytes (lymphopénie) et de monocytes, en dessous des taux basaux (Moyna et coll., 1996) alors que le nombre de neutrophiles circulants continue à augmenter avec un pic plusieurs heures après la fin de l'exercice (Mc Carthy et Dale, 1988 ; Fry et coll., 1992 ; Nieman et coll., 1994). Nieman et coll. (1994) ont ainsi constaté qu'un exercice de 45 min à

80 % de VO<sub>2</sub> max induit une diminution du nombre de lymphocytes de 60 min à 3h30 après la fin de l'exercice alors que pendant cette période l'ensemble des leucocytes continue à augmenter. La diminution du nombre de lymphocytes est liée à une réduction du nombre de lymphocytes T CD8+ et à celle des cellules NK dans l'heure qui suit l'arrêt de l'effort maximal.

Ces phénomènes de leucocytose puis de lymphopénie post-exercice constituent la réponse bi-phasique à l'exercice intense. Il est établi que le cortisol et les catécholamines sont des médiateurs importants de ces réponses (Kappel et coll., 1998).

### **Prolifération lymphocytaire**

Les lymphocytes T prolifèrent *in vivo*, en réponse à des antigènes spécifiques ou à des mitogènes non spécifiques tels que la phytohéماغglutinine (PHA) ou la concanavaline-A (Con-A). Chez l'homme la prolifération des lymphocytes T, en réponse à ces mitogènes, est réduite pendant et plusieurs heures après l'exercice (Fry et coll., 1992 ; Nieman et coll., 1994 ; Hinton et coll., 1997). Les études sur l'animal rapportent le même type de résultats.

À l'opposé, la prolifération des lymphocytes B à un mitogène (PWM : *PokeWeed Mitogen*) et au LPS (lipopolysaccharide) augmente ou reste inchangé après l'exercice (Nieman et coll., 1992).

Pour Pedersen et Hoffman-Goetz (2000), les réponses diminuées à la PHA et à la Con-A pendant l'exercice reflètent simplement les changements proportionnels des sous-types lymphocytaires et la diminution du pourcentage de cellules T (Tvede et coll., 1989 ; Fry et coll., 1992).

### **Exercice et cellules NK**

Les cellules non-T non-B sont habituellement appelées *Natural Killer* (NK). Les cellules NK sont une population hétérogène qui, à la différence des lymphocytes T et B sont CD3- et expriment les marqueurs caractéristiques NK tels que CD16+ et CD56 (O'Shea et Ortaldo, 1992). Les cellules NK sont capables de détruire spontanément, avant l'activation de cellules immuno-compétentes spécifiques, des cellules cancéreuses, souvent viro-induites, et certains agents pathogènes. Contrairement aux lymphocytes T CD8+, leur activité cytolytique ne nécessite pas la coopération des lymphocytes T CD4+ et n'est pas restreinte par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). N'adhérant pas et ne phagocytant pas, elles sont distinctes des monocytes et des granulocytes. L'activité cytolytique des NK est augmentée par l'interféron (IFN)- $\alpha$  et l'interleukine (IL)-2, alors que certaines prostaglandines et des complexes immunitaires régulent négativement la fonction de ces cellules. La culture de cellules NK en présence de cytokines (IL-2) entraîne leur prolifération et leur différenciation en cellules LAK

(*Lymphokine Activated Killer*), capables de lyser des cellules tumorales insensibles aux cellules NK.

Des exercices différents en type, en intensité et en durée induisent un recrutement sanguin de cellules de type NK (Pedersen et Ullum, 1994). Pendant, ou immédiatement après l'exercice, une augmentation intensité-dépendante de la fonction NK a été montrée : un exercice en course ou vélo à 70-80 % de  $VO_2$  max l'augmente jusqu'à 100 % (Pedersen et coll., 1988). Cette étude montre également que ce sont les NK à haute capacité de réponse à l'IL-2 qui sont recrutées pendant un exercice sur ergocycle et que leur activité est augmentée au cours de la phase de récupération (Pedersen et Hoffman-Goetz, 2000).

### Production d'anticorps et immunité mucoale

Le système immunitaire sécrétoire représente la première barrière aux infections par des micro-organismes (infections du tractus supérieur respiratoire). Bien que les IgA (immunoglobuline A) représentent seulement 10 à 15 % des immunoglobulines sériques, elles constituent la classe prédominante d'immunoglobulines des sécrétions mucoales, et sont hautement corrélées aux infections du tractus respiratoire supérieur (URTI : *Upper Respiratory Tract Infection*). En inhibant la fixation et la réplication des pathogènes, les IgA bloquent leur entrée dans l'organisme.

Des concentrations abaissées d'IgA salivaires ont été détectées après une course chez des skieurs de *cross-country* (Tomasi et coll., 1982). Ceci a été confirmé après un exercice intense et long sur ergocycle, avec une diminution de 70 % des IgA salivaires persistant plusieurs heures (Mackinnon et coll., 1989). Des diminutions en IgA salivaires ont aussi été rapportées après épreuve intense de natation (Gleeson et coll., 1995), course sur terrain (Steerenberg et coll., 1997), ou course sur tapis roulant incrémentée jusqu'à épuisement (McDowell et coll., 1992). Une étude récente confirme la baisse des IgA qui semble plutôt apparaître en post-exercice et serait transitoire : des athlètes soumis pendant 3 jours à 2 heures d'exercice sur ergocycle à 75 % de  $VO_2$  max présentent une diminution significative des IgA salivaires 140 minutes après la dernière séance de pédalage (significativité sur la concentration absolue d'IgA en mg/ml, sur le débit des IgA en mg/min, et sur le rapport IgA/protéines salivaires) (Krzywkowski et coll., 2001). Les taux se normalisent 24 heures après. Ce phénomène transitoire de baisse des IgA était déjà décrit par Fahlman et coll. (2001). Nieman et coll. (2002) ont confirmé la baisse des IgA après marathon aussi bien chez des femmes que chez des hommes âgés de 21 à 72 ans. Cependant, il n'a pas été mis en évidence de relation entre la baisse des IgA salivaires et la fréquence des infections respiratoires après une période d'activité physique très intense (Tiollier et coll., 2005 et 2007).

## Fonction des neutrophiles

Les neutrophiles représentent environ 60 % du *pool* leucocytaire total et participent à la réponse immunitaire. Ils migrent vers les sites infectés où ils se lient, ingèrent et tuent les agents pathogènes (phagocytose) par des procédés à la fois oxydatifs et non-oxydatifs. La réponse des neutrophiles aux infections inclut l'adhérence, la chimiotaxie, la phagocytose, la combustion oxydative, la dégranulation, et la mort microbienne. L'exercice a des effets à court et long terme sur la fonction des neutrophiles. En général, un exercice modéré augmente les fonctions des neutrophiles (chimiotaxie, phagocytose et activité de combustion oxydative) alors qu'un exercice extrême diminue certaines de ces fonctions sans en affecter d'autres (chimiotaxie et la dégranulation) (Smith et coll., 1990 ; Ortega et coll., 1993).

## Inflammation et cytokines

L'exercice musculaire est responsable d'une réponse inflammatoire qui agit sur le système immunitaire (Ostowski et coll., 1999 ; Pedersen et Hoffman-Goetz, 2000). Les médiateurs de cette réponse sont principalement des cytokines. Les cytokines sont des hormones glycoprotéiques produites par les cellules du système immunitaire qui modulent d'une part les relations entre ces cellules et d'autre part leurs relations avec les autres cellules de l'organisme. Les cytokines facilitent l'influx de lymphocytes, monocytes et autres cellules, et ces cellules participent à la clairance de l'antigène et à la cicatrisation des tissus. Les cytokines peuvent être groupées selon leur structure ou leur fonction en interleukines (IL), en interférons (INF), en facteur de nécrose tumorale (TNF), en facteurs de croissance et en chemokines. Ces cytokines peuvent être « pro-inflammatoires » ou « anti-inflammatoires ». Les cytokines pro-inflammatoires incluent l'interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), l'IL-6, l'IL-8 et le TNF- $\alpha$ . Les composés anti-inflammatoires incluent l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1ra), les récepteurs du TNF- $\alpha$ , et les cytokines IL-4 et IL-10. Une augmentation d'IL-6 a principalement été montrée après exercice excentrique, induisant une augmentation très élevée de créatine kinase (CK) (Bruunsgaard et coll., 1997b). Ceci suggère qu'il existe un lien entre réponse immunitaire et dommages musculaires. Pedersen et Hoffman-Goetz (2000) ont proposé un modèle dans lequel la cassure mécanique des myofibrilles au cours de l'exercice initierait la production locale et systémique de cytokines.

## Liens entre activité physique, systèmes endocriniens, nerveux et immunitaires

L'existence de voies d'interconnexion entre les systèmes immunitaire, nerveux et endocrinien est bien établie. Pedersen et Hoffman-Goetz (2000) ont

proposé un modèle pour expliquer le rôle potentiel des hormones sur la relation « exercice-immunité ». L'adrénaline et, à un moindre degré la noradrénaline, contribueraient à l'effet aigu de l'exercice sur les sous-populations lymphocytaires et sur les activités cellulaires NK et LAK. Les catécholamines et la GH (*Growth Hormone*) réguleraient les effets sur les neutrophiles pendant l'exercice alors que le cortisol exercerait ses effets avec un laps de temps de 2 h et contribuerait à maintenir la lymphopénie et la neutrocytose après l'exercice prolongé. La testostérone et les œstrogènes pourraient contribuer à l'effet de l'exercice sur la prolifération lymphocytaire et l'activité NK. Le rôle des  $\beta$ -endorphines n'est pas clair, elles ne contribueraient pas au recrutement immédiat des NK dans la circulation mais pourraient jouer un rôle dans des conditions d'exercice chronique ou prolongé. Bien que les hormones du stress ne semblent pas responsables de l'augmentation des cytokines à l'exercice, les hormones sexuelles stéroïdiennes pourraient moduler les effets des cytokines à l'exercice. La baisse de l'insuline à l'exercice n'apparaît pas avoir un rôle mécanistique.

La leucocytose immédiate de l'exercice serait attribuée aux catécholamines, la neutrophilie qui apparaît après l'exercice serait due au cortisol.

## Niveau d'entraînement et système immunitaire

Nieman (1994) a proposé un modèle de réponse immunitaire à l'entraînement en U inversé. Le statut immunitaire serait amélioré progressivement sous l'effet d'une augmentation de l'activité physique puis se dégraderait pour des entraînements très intenses. Ce modèle a suscité de nombreuses études afin de vérifier l'existence d'une immunosuppression chez les athlètes soumis à de fortes charges d'entraînement. Les résultats suggèrent une légère suppression de paramètres immunitaires sous entraînement intense ou surentraînement, chez l'athlète (Hack et coll., 1994 ; Gleeson et coll., 1999). Cependant, ces athlètes ne sont pas considérés comme immuno-déprimés. C'est-à-dire qu'ils ne développent pas des maladies associées à une déficience immunitaire, les infections du tractus respiratoire supérieur étant les maladies non sévères auxquelles les athlètes sont le plus exposés.

Dans les études croisées, les paramètres immunitaires (incidence des maladies, numération et fonction immunitaire) ont été comparés entre athlètes et non-athlètes, ou bien par rapport à des valeurs de référence ; aucune différence n'est apparue entre les groupes (Mackinnon, 1997). Le défaut de cette approche est la grande variabilité individuelle des paramètres immunitaires mesurés qui ne peut être mise en évidence par une détermination ponctuelle. Les études longitudinales permettent de suivre des paramètres immunitaires dans le temps, pendant la durée de l'entraînement par exemple, et les valeurs sont comparées entre différents types d'entraînement (modéré

*versus* intense, entraînement *versus* compétition) (Gleeson, 2007). Cependant, les deux approches ayant des inconvénients, il est important de les combiner pour examiner les adaptations du système immunitaire lors de l'entraînement.

L'incidence des infections respiratoires est plus importante après des compétitions ou pendant des périodes d'entraînement intense. De 50 à 70 % des athlètes présentent des infections respiratoires dans les deux semaines suivant des compétitions comme des marathons ou des ultra-marathons (Peters et Bateman, 1983). Leur incidence est supérieure à 40 % chez des nageurs de compétition suivis sur 4 semaines d'entraînement intense (Mackinnon et Hooper, 1996), des hockeyeurs et des joueurs de squash suivis sur 10 semaines d'entraînement (Mackinnon et coll., 1993). Au contraire, l'entraînement modéré n'accroît pas et peut même réduire les risques d'infections respiratoires (Nieman et coll., 1990). Ces données mettent bien en évidence le fait qu'un entraînement modéré stimule la fonction immunitaire, alors qu'un entraînement intense la supprime.

### **Anticorps et lymphocytes**

L'entraînement modéré a peu ou pas d'effet sur les Ig sériques ou mucosales. Chez l'athlète, l'entraînement intense peut diminuer à la fois les Ig sériques et mucosales. Par exemple, chez les nageurs, sur 10 mois, des concentrations abaissées en IgA, IgG et IgM sériques ont été mesurées (10 fois par rapport aux normes cliniques les plus basses) (Gleeson et coll., 1995). Bien que ces nageurs aient des Ig sériques basses, ils sont capables de produire des anticorps spécifiques lorsqu'ils sont immunisés par un nouvel antigène (Gleeson et coll., 1996).

De nombreuses études se sont intéressées à la réponse IgA suite à l'entraînement physique. Les taux en IgA salivaires diminuent après un exercice intense (Mackinnon et coll., 1993 ; Gomez-Merino et coll., 2003 ; Tiollier et coll., 2005). La concentration basale d'IgA salivaire chez l'athlète est soit identique soit inférieure à celle du non-athlète (Gleeson et coll., 1995). Bien que mesurées à des concentrations situées dans les normes biologiques, les IgA salivaires sont plus faibles chez les nageurs surentraînés que chez les nageurs entraînés, suivis sur 6 mois (Mackinnon et Hooper, 1996). Au contraire l'entraînement modéré ne modifie pas les IgA (McDowell et coll., 1992). Lorsque l'intensité de l'exercice augmente au cours de l'entraînement, chez des nageurs suivis pendant 7 mois, les IgA diminuent progressivement (Gleeson et coll., 1995). Des études ont montré une relation, chez les athlètes, entre incidence des URTI et diminution des IgA salivaires (Gleeson et coll., 1999). À l'heure actuelle, c'est le seul paramètre qui soit corrélé aux URTI.

Alors que l'exercice aigu est à l'origine de profonds changements dans le nombre et la distribution relative des sous-types lymphocytaires, ces change-

ments sont généralement transitoires et les taux basaux sont restaurés dans les 24 heures qui suivent l'exercice, on peut considérer que l'entraînement n'affecte pas le nombre de leucocytes (Gleeson et coll., 1995).

### Activité cytotoxique NK

Les effets à long terme de l'entraînement physique sur l'activité cytotoxique des NK sont sujets à d'importants débats. Beaucoup d'études ont montré qu'il n'y avait pas de différence au niveau de cette activité basale entre des athlètes et des non-athlètes (Baj et coll., 1994). D'autre part, des travaux suggèrent que l'activité cytotoxique des cellules NK peut être augmentée de plus de 50 % en comparant les populations athlètes et non-athlètes (Nieman et coll., 1995). Des études sur le long terme suggèrent que l'entraînement modéré a peu ou pas d'effet sur l'activité cytotoxique (Nieman et coll., 1993). Une étude sur des femmes légèrement obèses montre que 6 semaines d'entraînement modéré augmentent l'activité cytotoxique des cellules NK de 55 %, sans qu'il y ait davantage d'augmentation quand le programme est poussé à 15 semaines (Nieman et coll., 1990). La plupart des études montrent une activation et une prolifération lymphocytaire normales ou légèrement augmentées pendant des entraînements d'intensité modérée à intense ; la prolifération peut être diminuée pendant de longues périodes d'entraînement très intense.

### Activité physique et vieillissement du système immunitaire

Le vieillissement du système immunitaire est caractérisé par un déclin progressif de la réponse aux antigènes exogènes. Cette diminution des fonctions immunes est susceptible d'augmenter la sensibilité aux infections respiratoires. Il a été démontré que l'augmentation du niveau d'activité physique de sujets âgés atténue la diminution des fonctions immunitaires (Malm, 2004). Une augmentation de la réponse vaccinale antigrippale est observée chez les sujets entraînés (Kohut et coll., 2002). La réponse d'hypersensibilité retardée après la sensibilisation à un nouvel antigène, qui reflète les fonctions de mémorisation des lymphocytes T est plus forte chez les sujets actifs les plus entraînés (Smith et coll., 2004). L'ensemble de ces données souligne l'intérêt de maintenir un niveau d'activité élevé pour prévenir les effets néfastes du vieillissement sur les fonctions immunitaires.

**En conclusion,** l'exercice musculaire influence les paramètres immunitaires pendant la phase d'activité et pendant la récupération. La relation entre le niveau de ces modifications et les conséquences sur la sensibilité aux infections n'est pas clairement établie. Il n'est pas prouvé qu'un entraînement

physique régulier améliore de façon très significative la protection contre les agents infectieux chez les sujets jeunes. L'augmentation du niveau d'activité physique protège contre le déclin des fonctions immunitaires des sujets âgés.

## BIBLIOGRAPHIE

BAJ Z, KANTORSKI J, MAJEWSKA E, ZEMAN K, POKOCA L, et coll. Immunological status of competitive cyclists before and after the training season. *Int J Sports Med* 1994, **15** : 319-324

BRUUNSGAARD H, HARTKOPP A, MOHR T, KONRADSEN H, HERON I, et coll. In vivo cell mediated immunity and vaccination response following prolonged, intense exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1997a, **29** : 1176-1181

BRUUNSGAARD H, GALBO H, HALKJAER-KRISTENSEN J, JOHANSEN TL, MACKLEAN DA, PEDERSEN BK. Exercise-induced increase in interleukin-6 is related to muscle damage. *J Physiol (Lond)* 1997b, **499** : 833-841

FAHLMAN MM, ENGELS HJ, MORGAN AL, KOLOKOURI I. Mucosal IgA response to repeated Wingate tests in females. *Int J Sports Med* 2001, **22** : 127-131

FRY RW, MORTON AR, CRAWFORD GP, KEAST D. Cell numbers and in vitro responses of leukocytes and lymphocyte subpopulations following maximal exercise and interval training sessions of different intensities. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1992, **64** : 218-227

FRY RW, GROVE JR, MORTON AR, ZERONI PM, GAUDIERI S, KEAST D. Psychological and immunological correlates of acute overtraining. *Br J Sports Med* 1994, **28** : 241-246

GLEESON M. Immune function in sports and exercise. *J Appl Physiol* 2007, **103** : 693-699

GLEESON M, MCDONALD WA, CRIPPS W, PYNE DB, CLANCY RL, FRICKER PA. The effect on immunity of long-term intensive training in elite swimmers. *Clin Exp Immunol* 1995, **102** : 210-216

GLEESON M, PYNE DB, MCDONALD WA, CLANCY RL, CRIPPS AW, et coll. Pneumococcal antibody responses in elite swimmers. *Clin Exp Immunol* 1996, **105** : 238-244

GLEESON M, MCDONALD WA, PYNE DB, CRIPPS AW, FRANCIS JL, et coll. Salivary IgA levels and infection risk in elite swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 1999, **31** : 67-73

GOMEZ-MERINO D, CHENNAOUI M, BURNAT P, DROGOU C, GUEZENNEC CY. Immune and hormonal changes following intense military training. *Mil Med* 2003, **168** : 1034-1038

HACK B, STROBEL G, WEISS M, WEICKER H. PMN cell counts and phagocytic activity of highly trained athletes depend on training period. *J Appl Physiol* 1994, **77** : 1731-1735

HINTON J, ROWBOTTOM D, KEAST D, MORTON A. Acute intensive interval training and in vitro T-lymphocyte function. *Int J Sports Med* 1997, **18** : 130-135

KAPPEL M, POULSEN TD, GALBO H, PEDERSEN BK. Effects of elevated plasma noradrenaline concentration on the immune system in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1998, **79** : 93-98

KOHUT ML, COOPER MM, NICKOLAUS MS. Exercise and psychosocial factor modulate immunity to influenza vaccine in elderly individual. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002, **57** : 557-562

KRZYWKOWSKI K, PETERSEN EW, OSTROWSKI KO, LINK-AMSTER H, BOZA J, et coll. Effect of glutamine and protein supplementation on exercise-induced decreases in salivary IgA. *J Appl Physiol* 2001, **91** : 832-838

MACKINNON LT. Immunity in athletes. *Int J Sports Med* 1997, **18** : 62-68

MACKINNON LT. Advances in Exercise Immunology. Human Kinetics, Champaign IL, 1999

MACKINNON LT, HOOPER SL. Plasma glutamine and upper respiratory tract infection during intensified training in swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 1996, **28** : 285-290

MACKINNON LT, CHICK TW, VAN AS A, TOMASI TB. Decreased secretory immunoglobulins following intense endurance exercise. *Sports Training Med Rehabil* 1989, **1** : 209-218

MACKINNON LT, GINN S, SEYMOUR GJ. Decreased salivary immunoglobulin A secretion rate after intense interval exercise in elite kayakers. *Eur J Appl Occup Physiol* 1993, **67** : 180-184

MALM C. Exercise immunology: the current state of man and mouse. *Sports Med* 2004, **34** : 555-566

MCCARTHY DA, DALE MM. The leucocytosis of exercise. A review and model. *Sports Med* 1988, 333-366

MCDOWELL SL, HUGHES RA, HUGHES RJ, HOUSH TJ, JOHNSON GO. The effect of exercise training on salivary immunoglobulin A and cortisol responses to maximal exercise. *Int J Sports Med* 1992, **13** : 577-580

NIEMAN DC. Exercise, upper respiratory infections and the immune system. *Med Sci Sports Exerc* 1994, **26** : 128-139

NIEMAN DC, NEHLSSEN-CANNARELLA SL, MARKOFF PA, BALK-LAMBERTON AJ, YANG H, et coll. The effects of moderate exercise training on natural killer cells and acute upper respiratory tract infections. *Int J Sports Med* 1990, **11** : 467-473

NIEMAN DC, HENSON DA, JOHNSON R, LEBECK L, DAVIS JM, NEHLSSEN-CANNARELLA SL. Effects of brief, heavy exertion on circulating lymphocyte subpopulations and proliferative response. *Med Sci Sports Exerc* 1992, **24** : 1339-1345

NIEMAN DC, MILLER AR, HENSON DA. Effects of high-vs moderate-intensity exercise on natural killer cell activity. *Med Sci Sports Exerc* 1993, **25** : 1126-1134

NIEMAN DC, MILLER AR, HENSON D, WARREN B, GUSEWITCH G, et coll. Effects of high-versus moderate-intensity exercise on lymphocyte subpopulations and proliferative response. *Int J sports Med* 1994, **15** : 199-206

NIEMAN DC, BRENDLE D, HENSON DA, SUTTLES J, COOK VD, et coll. Immune function in athletes versus nonathletes. *Int J Sports Med* 1995, **16** : 329-333

NIEMAN DC, HENSON DA, FAGOAGA OR, UTTER AC, VINCI DM, et coll. Change in salivary IgA following a competitive marathon race. *Int J Sports Med* 2002, **23** : 64-68

ORTEGA E, COLLAZOS ME, MAYNAR M, BARRIGA C, DE LA FUENTE M. Stimulation of the phagocytic function of neutrophils in sedentary men after acute moderate exercise. *Eur J Appl Physiol* 1993, **66** : 60-64

O'SHEA J, ORTALDO JR. The biology of natural cell killer cells: insights into the molecular basis of function. In : *The natural Killer Cell*. LEWIS CE, MCGEE JO (eds). Oxford Univ Press, 1992 : 1-40

OSTROWSKI K, ROHDE T, ASP S, SCHJERLING P, PEDERSEN BK. The cytokine balance and strenuous exercise : TNF-alpha, IL-2beta, IL-6, IL-1ra, sTNF-r1, sTNF-r2, and IL-10. *J Physiol (Lond)* 1999, **515** : 287-291

PEDERSEN BK, ULLUM H. NK cell responses to physical activity : possible mechanisms of action. *Med Sci Sports Exerc* 1994, **26** : 140-146

PEDERSEN BK, HOFFMAN-GOETZ L. Exercise and the immune system : regulation, integration and adaptation. *Physiol.Rev* 2000, **80** : 1055-1081

PEDERSEN BK, TVEDE N, HANSEN FR, ANDERSEN V, BENDIX T, et coll. Modulation of natural killer cell activity in peripheral blood by physical exercise. *Scand J Immunol* 1988, **27** : 673-678

PETERS EM, BATEMAN ED. Ultramarathon running and upper respiratory tract infections. *S Afr Med J* 1983, **64** : 582-584

SMITH JA, TELFORD RD, MASON IB, WEIDEMANN MJ. Exercise, training and neutrophil microbicidal activity. *Int J Sports Med* 1990, **11** : 179-187

SMITH TP, KENNEDY SL, FLESHNER M. Influence of age and physical activity on the primary in vivo antibody and T cell-mediated responses in men. *J Appl Physiol* 2004, **97** : 491-498

STEERENBERG PA, VAN-ASPERSEN IA, VAN-NIEW-AMERON-GEN A, BIEWENGA A, MOL D, MEDEMA GJ. Salivary levels of immunoglobulin A in triathletes. *Eur J Oral Sci* 1997, **105** : 305-309

TIOLLIER E, GOMEZ-MERINO D, BURNAT P, JOUANIN JC, BOURILHON C, et coll. Intense training mucosal immunity and incidence of respiratory infections. *Eur J Appl Physiol* 2005, **93** : 421-428

TIOLLIER E, CHENNAOUI M, GOMEZ-MERINO D, DROGOU C, FILAIRE E, GUEZENNEC CY. Effect of a probiotics supplementation on respiratory infections and immune and hormonal parameters during intense military training. *Mil Med* 2007, **172** : 1006-1011

TOMASI TB, TRUDEAU FB, CZERWINSKI D, ERREDGE S. Immune parameters in athletes before and after strenuous exercise. *J Clin immunol* 1982, **2** : 173-178

TVEDE N, PEDERSEN B, HANSEN F, BENDIX T, CHRISTENSEN LD, et coll. Effect of physical exercise on blood mononuclear cell subpopulations and in vitro proliferative responses. *Scand J immunol* 1989, **29** : 383-389