

INFLUENCE DE L'EFFORT PHYSIQUE SUR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE MUQUEUX

P. CLOSE (1), V. THIELEN (1), TH. BURY (2)

RÉSUMÉ : Dans la littérature, différentes études supportent l'idée d'un double effet de l'effort physique sur la santé, à savoir un effet favorable induit par l'exercice modéré, mais un effet délétère provoqué par l'exercice intense. L'effort physique intense pourrait en effet s'accompagner d'une immunodépression relative, susceptible de conduire l'athlète à une plus grande vulnérabilité vis-à-vis des agents infectieux. Une des principales hypothèses impliquée dans cette susceptibilité de l'athlète vis-à-vis notamment de l'infection des voies respiratoires supérieures est une altération de la réponse immunitaire muqueuse. L'effort physique intense peut en effet induire une diminution de l'efficacité de différents paramètres de l'immunité muqueuse. Ainsi, la concentration en IgA et IgM salivaires diminue de manière significative dès la fin d'un effort physique intense. Ces anomalies sont transitoires avec, classiquement, un retour dans les normes endéans les 24 heures. Chez l'athlète de haut niveau, l'entraînement intensif peut cependant s'accompagner d'une diminution chronique du niveau des immunoglobulines muqueuses. Ce degré de suppression est fonction de l'intensité des efforts physiques cumulés, mais aussi fonction de leur durée. Dans cet article, nous rappelons la composition du système immunitaire muqueux et la physiologie des glandes salivaires. Ensuite, nous synthétisons les données de la littérature à propos de la relation existant entre effort physique et système immunitaire muqueux.

INTRODUCTION

Dans le domaine du sport, l'amélioration de la performance physique est rendue possible par l'adaptation progressive des systèmes physiologiques (cardio-vasculaire, respiratoire, neuroendocrinien, bioénergétique...) à des exercices musculaires de durée et/ou d'intensité croissantes. Certaines de ces modifications sont d'ailleurs favorables à la santé comme en témoigne l'effet d'une activité physique régulière sur l'incidence des maladies cardio-vasculaires, la longévité, le stress et le contrôle du poids (1, 2).

Cependant, une sollicitation excessive de l'organisme par l'entraînement sportif paraît être, dans certaines conditions, associée à une immunodépression relative. Celle-ci pourrait alors conduire à une plus grande vulnérabilité de l'athlète vis-à-vis des agents infectieux. Au cours des dix dernières années, de nombreux travaux scientifiques ont souligné les associations

MUCOSAL IMMUNITY IN ELITE ATHLETES

SUMMARY : It is now generally accepted that strenuous exhausting exercise can increase susceptibility to viral infection during the following days or weeks. This review addresses the role of mucosal immunity in respiratory illness and associations with the intensity, volume and duration of exercise. Indeed habitual exercise at an intense level can cause suppression of mucosal immune parameters.

KEYWORDS : *Salivary IgA - Mucosal immunity - Exercise*

existant entre l'exercice physique, l'infection des voies respiratoires supérieures et l'immunosuppression (3-5). Les résultats de ces différents travaux ne sont cependant pas homogènes; chacun admet néanmoins que l'exercice modifie de nombreux paramètres immunitaires, le plus souvent de façon transitoire.

Plusieurs travaux épidémiologiques, généralement réalisés à partir de sports d'endurance, rapportent une plus grande incidence d'infections des voies respiratoires supérieures (URTI dans la littérature anglo-saxonne) ainsi que gastro-intestinales, dans les jours qui suivent les compétitions importantes chez les athlètes de haut niveau, par rapport à l'incidence observée chez les sujets sédentaires ou chez des sportifs amateurs (6, 7).

Il apparaît également que les athlètes perçoivent plus aisément la maladie et donc recourent plus facilement aux soins médicaux que le sujet non-athlète. Cette observation s'explique probablement par le fait que la maladie "aussi bénigne soit-elle" peut affecter la performance du sportif.

Malgré une littérature récente abondante, les mécanismes responsables de cette immunosuppression relative, en particulier lorsque l'athlète est soumis à des périodes d'entraînement intensif ainsi qu'à des périodes de haute compétition, ne sont pas encore décodés (8). Une des principales hypothèses souligne le rôle capital du système immunitaire muqueux (9). Il s'agit là d'une hypothèse séduisante puisque la plupart des infections survenant dans ce contexte concernent la sphère ORL et respiratoire.

Après un rappel de la physiologie du système immunitaire muqueux et de la sécrétion salivaire, nous synthétisons les relations existant entre effort physique et sécrétion des IgA salivaires.

(1) Etudiant 3e doctorat.

(2) Chargé de Cours, ULg, Secteur de Physiologie de l'Effort, ISEPK, Université de Liège.

LE SYSTÈME IMMUNITAIRE MUQUEUX COMMUN CHEZ L'HOMME

En cas d'agression en provenance du monde extérieur, la première ligne de défense est constituée par la peau et les muqueuses. Ces barrières, à la fois chimique et mécanique, sont parfois franchies, nécessitant alors l'intervention de systèmes de défenses secondaires.

Il existe deux types de mécanismes secondaires :

- les défenses non spécifiques (immunité naturelle) comprenant principalement les phagocytes et certains sous-groupes lymphocytaires qui peuvent agir directement.
- les défenses spécifiques (ou immunité acquise), qui requièrent une programmation complexe et dont la mise en place est parfois plus lente. Les principaux acteurs en sont les diverses sous-classes de lymphocytes T (surtout responsables de l'immunité cellulaire), ainsi que les lymphocytes B, producteurs des différents types d'anticorps (responsables de l'immunité humorale).

Au sein de cette architecture déjà complexe et à peine esquissée ci-dessus, s'organise le système immunitaire muqueux. Ce système a pour fonction essentielle la protection des muqueuses contre les agressions exogènes et les allergènes. Il en constitue la première ligne de défense avec le système immunitaire non spécifique. Il comporte trois sortes de tissus lymphoïdes qui sont compartimentalisés, et en grande partie distincts sur le plan fonctionnel :

- le premier type comporte les tissus lymphoïdes centraux ou organisés, comme les plaques de Peyer;
- le deuxième type comprend un tissu situé de façon diffuse dans la lamina propria du système muqueux;
- le troisième type est composé par les cellules présentes entre les cellules épithéliales et appelées lymphocytes intra-épithéliaux.

Le système immunitaire muqueux commun peut également être séparé en plusieurs compartiments en fonction de l'organe :

- au niveau du tissu digestif, il est connu sous le nom de GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue). On retrouve dans le GALT les trois sortes de tissus lymphoïdes abordés ci-dessus;
- dans le tractus respiratoire, le BALT (Bronchus-Associated Lymphoid Tissue) présente une organisation proche du système précédent, avec des agrégats lymphoïdes et des cellules lymphocytaires présentes au niveau de l'épithélium et dans la lamina propria;

Font également partie de ce système :

- le NALT (Nasopharyngeal-Associated Lymphoid Tissue),
- les glandes salivaires,
- les glandes mammaires,
- les organes génito-urinaires,
- l'oreille interne.

Le système immunitaire commun des muqueuses est caractérisé sur le plan fonctionnel par la sécrétion locale prédominante d'IgA (IgA-sécrétoires : IgA-S) et par la propriété qu'ont les lymphocytes, activés au niveau d'un site muqueux, de recirculer et de coloniser d'autres sites muqueux. Cette connexion fonctionnelle entre les différents sites du système immunitaire commun des muqueuses permet donc d'initier une réaction immunitaire à un site anatomique pour en protéger d'autres. La défense des muqueuses est ainsi assurée préférentiellement par les IgA-S (un rôle est aussi attribué aux IgM, mais il est *a priori* moins significatif). Ce sont des dimères dont les unités sont reliées par une petite chaîne polypeptidique J. Celle-ci est synthétisée par les plasmocytes locaux situés dans la sous-muqueuse, également responsables de la production d'IgA.

Deux sous-classes d'IgA ont essentiellement été décrites : les IgA1 et 2; elles constituent la majeure partie des anticorps présents dans les sécrétions externes (salive, larmes, muqueuses respiratoires, gastro-intestinales ou génito-urinaires). Les IgA2 sont toujours dimériques et contiennent une chaîne J ainsi qu'une pièce sécrétoire. La pièce sécrétoire, synthétisée par les cellules épithéliales, assure le transport des IgA dimériques vers la surface externe ("lumière") des muqueuses. Elle protège, en outre, les molécules d'IgA de la protéolyse bactérienne. La répartition des sous-classes d'IgA varie en fonction du site muqueux. Ainsi, au niveau des glandes salivaires, on retrouve 60 à 80 % d'IgA1. Le NALT, pour sa part, renferme 90 % d'IgA1, tandis que dans les autres sites, la répartition est plus homogène (50/50). Le rôle principal des IgA-S est d'empêcher la pénétration de germes pathogènes à l'intérieur de l'organisme. Les IgA-S complètent donc l'action protectrice menée par les barrières de défense naturelle externe.

Le mécanisme de protection des IgA-S se fait en trois étapes distinctes :

étape d'exclusion : l'IgA-S forme un complexe avec l'antigène présent dans la lumière et prévient donc la fixation de cet antigène (Ag) sur la

paroi muqueuse, ou encore empêche son entrée dans le corps.

étape de neutralisation : l'IgA neutralise les microbes ayant pénétré dans les cellules muqueuses. Elle évite ainsi les phénomènes de réplication.

étape d'élimination : l'IgA peut également se lier avec l'Ag qui se trouve dans la lamina propria. Le complexe est ainsi acheminé vers la lumière pour être éliminé.

Les IgA-S préviennent ainsi la colonisation par des pathogènes, neutralisant l'action de toxines et de virus.

Le système immunitaire muqueux protège les surfaces des voies respiratoires et gastro-intestinales exposées à l'environnement. Il est considéré comme la première barrière contre les infections de micro-organismes causant des URTI (10). Quant aux IgA monomériques, elles constituent les IgA sériques et représentent environ 15 % des immunoglobulines totales du sérum humain normal. Le pool d'IgA circulantes provient principalement des plasmocytes médullaires, à la différence des IgA sécrétoires.

PHYSIOLOGIE DES GLANDES SALIVAIRES

Pendant des dizaines d'années, les physiologistes se sont attelés à étudier les modifications plasmatiques d'hormones, de lactate, des gaz respiratoires ... en rapport avec la pratique de sports. Il apparaît maintenant de façon de plus en plus évidente que les changements induits par l'exercice au niveau d'autres fluides corporels comme la salive, pourraient apporter des réponses dans de nombreux domaines. C'est notamment le cas de l'endocrinologie ou encore de l'immunologie.

A l'heure actuelle, la salive est considérée comme la sécrétion muqueuse de choix pour la plupart des études consacrées au système immunitaire muqueux chez l'homme : la collecte de la salive est effectivement une technique aisée et non invasive. Elle pourrait permettre le suivi régulier du statut immunitaire du sportif. Il existe cependant différentes façons de collecter et d'analyser la salive et aucun protocole standardisé ne s'est encore imposé dans la littérature.

La salive est constituée à plus de 95 % d'eau et elle est sécrétée en permanence à l'intérieur de la bouche afin d'y maintenir les muqueuses humides. Elle contient une grande variété de composants organiques et inorganiques, dont la quantité totale est cependant moindre que celle retrouvée au niveau du sérum. Les principaux

constituants de la salive sont des ions (essentiellement Na⁺, K⁺, Cl⁻, HCO₃⁻) ainsi que des protéines (surtout de l'albumine, de l'alpha-amylase, des immunoglobulines, de la mucine et du lysozyme), des gaz dissous et d'autres substances organiques comme l'urée et l'acide urique.

Nonante % de la salive proviennent de 3 paires de glandes salivaires anatomiquement bien définies : les glandes sublinguales, les glandes parotides et les glandes sous-maxillaires. Dix pour cent de la salive sont sécrétés par de nombreuses petites glandes buccales et linguales. La contribution relative de chacune de ces glandes à la sécrétion totale de salive est variable et correspond en moyenne à 65 % pour les sous-maxillaires, 23 % pour les glandes parotides, 4 % pour les glandes sublinguales et 8 % pour les autres petites glandes. Chaque glande apporte également une contribution différente à la salive totale en matière de solutés. La viscosité de la salive est attribuable à une substance mucoïde élaborée surtout dans les glandes sous-maxillaires et sublinguales, et dont la concentration augmente à l'état de repos. Cette propriété est utile à la préparation du bol alimentaire en vue de sa déglutition mais aussi à l'élocution, en rendant plus aisés, par la lubrification, les mouvements des parties molles et mobiles de la cavité buccale.

Le volume salivaire sécrété quotidiennement est estimé à 750 ml (entre 500 et 1.500 ml), valeur cependant très variable selon les individus, le moment de la journée et la saison.

En l'absence de stimulation, les glandes salivaires n'ont guère d'activité sécrétoire. Le débit et la composition de la sécrétion salivaire sont sous la dépendance exclusive d'une commande nerveuse. Le centre salivaire est situé dans le bulbe rachidien et il reçoit essentiellement des afférences réflexes qui véhiculent des informations en provenance de la bouche (mécanorécepteurs - chémorécepteurs) et de l'œsophage (mécanorécepteurs). En réponse aux différentes informations reçues, le centre salivaire émet des ordres (efférences essentiellement parasympathiques, mais aussi sympathiques) à destination des glandes salivaires. Dans des conditions normales, la stimulation parasympathique (ACh) assure la sécrétion continue d'une quantité modérée de salive. Si le tonus parasympathique s'accroît, il s'ensuit une vasodilatation au niveau des vaisseaux irriguant les diverses glandes, produisant ainsi une augmentation locale du débit sanguin, qui peut représenter jusqu'à dix fois le rapport débit/masse rencontré au niveau musculaire. Ce phénomène est associé à une augmen-

tation du débit salivaire et, à terme, à des modifications de la composition de la salive. Celle-ci comprendra ainsi des niveaux bas de solutés organiques et inorganiques. La stimulation sympathique (Adr) prévaut en période de stress, la bouche devient alors sèche. Outre une stimulation de la sécrétion de mucus, la stimulation sympathique provoque une vasoconstriction des artérols salivaires, diminuant ainsi le débit sanguin local et entraînant une diminution du débit salivaire.

Plusieurs facteurs affectent la composition salivaire. Ainsi, si le prélèvement est réalisé chez un sujet à jeun, le taux des IgA-S est souvent augmenté alors qu'il est plutôt diminué en post-prandial (11, 12). Le taux des IgA-S est également influencé par le contexte psychologique (stress – anxiété) et par les conditions de stockage du prélèvement (13, 14). Il est également probable que le taux des IgA-S soit soumis, comme d'autres constituants salivaires, à des variations nyctémérales. La régulation physiologique de la sécrétion salivaire apparaît donc complexe, multifactorielle et non encore élucidée de façon claire. Une méthodologie particulièrement rigoureuse doit donc être utilisée lors d'analyses consacrées aux constituants salivaires.

SYSTÈME IMMUNITAIRE MUQUEUX ET EFFORT PHYSIQUE

Puisque la sécrétion d'IgA est un mécanisme de défense important vis-à-vis des infections respiratoires supérieures, de nombreux groupes de chercheurs se sont focalisés sur la réponse immunitaire IgA-dépendante au cours de l'exercice pour identifier un des mécanismes possibles expliquant la haute incidence d'infections des voies respiratoires supérieures chez les athlètes.

Chez les athlètes de haut niveau soumis à un programme d'entraînement prolongé et intensif, plusieurs études ont mis en évidence un taux basal d'IgA salivaires réduit (15-17). Ainsi, en 1982, Tomasi et coll. mettaient en évidence une diminution du taux basal des IgA salivaires de 50 % chez les skieurs de fond de haut niveau, masculins ou féminins, par rapport à un groupe contrôle apparié (15). Depuis cette observation princeps, de nombreux travaux se sont accumulés, mettant en évidence une diminution du taux basal des IgA sécrétoires chez différents groupes d'athlètes de haut niveau, en particulier chez les skieurs, cyclistes, nageurs, marathoniens, hockeyeurs, kayakistes.

Les travaux réalisés chez les sujets sédentaires ou chez les sportifs amateurs sont moins convaincants et la plupart du temps, ils ne mettent pas en évidence de modification de la réponse immunitaire muqueuse chez ce type de sujets (18-20). Même si les autres classes d'immunoglobulines ont reçu moins d'attention, on considère généralement que l'effort physique n'induit pas de modification du taux des IgG salivaires, mais, par contre, le taux des IgM salivaires, chez les athlètes de haut niveau, évolue de la même manière que le taux des IgA salivaires (21, 22). Classiquement, les anomalies immunitaires observées dans le décours de l'effort physique chez l'athlète sont transitoires avec un retour des paramètres immunologiques dans les normes, généralement endéans les 24 h. Cependant, chez l'athlète de haut niveau soumis à un programme d'entraînement intense et prolongé, la phase de récupération peut être perturbée par l'intensité de la session d'entraînement.

Les informations retirées des études longitudinales chez des athlètes de haut niveau indiquent que la concentration des IgA salivaires diminue lorsque la durée de la période d'entraînement augmente (fig. 1) (15, 23). Il existe à l'heure actuelle toute une série de données suggérant un effet délétère cumulatif de l'entraînement de haut niveau sur une période de temps prolongée (6-7 mois), justifiant dès lors une longue période de récupération afin de permettre au système immunitaire humoral d'être à nouveau parfaitement fonctionnel (24-26).

D'autres travaux montrent que l'effet cumulatif délétère de l'entraînement sur le taux basal des IgA salivaires peut déjà s'observer sur une période d'entraînement relativement courte (4-5

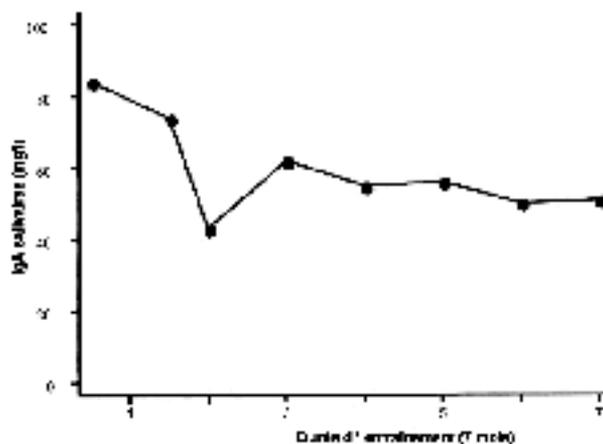


Fig. 1. Evolution du taux des IgA salivaires sur une période d'entraînement de 7 mois (adapté de la réf. 15).

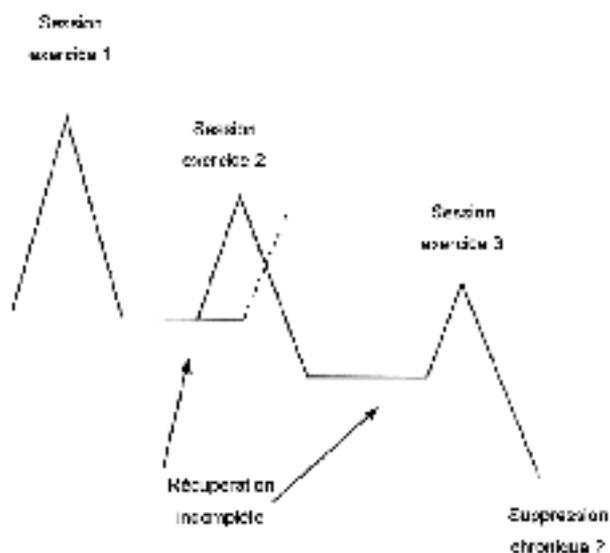


Fig. 2. Mécanisme d'action de l'immunosuppression induite par l'entraînement.

jours) (22, 27). Il apparaît donc que c'est l'intensité de l'entraînement, plutôt que sa durée, qui perturbe le plus la fonctionnalité du système immunitaire. C'est cet effet immunosuppresseur cumulatif qui pourrait expliquer la haute incidence d'infections des voies respiratoires supérieures que l'on observe chez l'athlète de haut niveau lorsque celui-ci est soumis à un programme d'entraînement intensif.

Quoi qu'il en soit, d'une manière générale, l'athlète n'apparaît pas comme étant un individu immunodéprimé. D'ailleurs, la seule maladie observée plus fréquemment chez ce type de sujets est l'infection des voies respiratoires supérieures. Au cours des 10 dernières années, de nombreux travaux ont indiqué que plusieurs aspects du système immunitaire étaient altérés par un entraînement intensif prolongé (diminution du nombre de globules blancs, de l'activité NK, de l'activité anti-microbienne des cellules mononucléées, taux bas d'immunoglobulines...) (28-30).

Comme montré à la figure 2, l'athlète peut commencer une session d'entraînement alors qu'il n'a pas encore pleinement récupéré de la session d'exercice précédente (durant une période d'immunosuppression relative ...). Et ainsi, si chaque session d'entraînement débute avant la récupération complète de la session précédente, un effet délétère cumulatif sur différentes facettes de la fonction immunitaire peut s'observer, induisant un risque accru vis-à-vis de l'infection des voies respiratoires.

RÉFÉRENCES

1. Goldberg AP.— Aerobic and resistive exercise modify risk factors for coronary heart disease. *Med Sci Sports Exerc*, 1989, **21**, 669-674.
2. Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL, Hiesch C.— Physical activity, all cause mortality and longevity of college alumni. *N Eng J Med*, 1986, **314**, 605-613.
3. Pyne DB, Gleeson M.— Effects of intensive exercise training on immunity in athletes. *Int J Sports Med*, 1984, **19**, S183-S194.
4. Nieman DC.— Exercise and resistance to infection. *Can J Physiol Pharmacol*, 1998, **76**, 573-580.
5. Mackinnon LT.— Immunity in athletes. *Int J Sports Med*, 1997, **18** Suppl. 1, S62-68.
6. Mueller O, Villiger B, O'callaghan B, Simon HU.— Immunological effects of competitive versus recreational sports in cross-country skiing. *Int J Sports Med*, 2001, **22**, 52-59.
7. Nieman DC, Pedersen BK.— Exercise and immune function. *Sports Med*, 1999, **27**, 73-80.
8. Bury T.— Activité sportive et susceptibilité à l'infection. *Rev Med Liège*, 1995, **50**, 222-225.
9. Gleeson M, Pyne DB.— Exercise effects on mucosal immunity. *Immunity Cell Biology*, 2000, **78**, 536-544.
10. Brandtzaeg P, Baekkevold E, Farstad I, et al.— Regional specialization in the mucosal immune system : what happens in the microcompartments ? *Immunol Today*, 1999, **20**, 141-151.
11. Gleeson M, Cripps R, Clancy R, et al.— The variability of immunoglobulins and albumin in saliva of normal and IgA-deficient adults. Mc Donald T, et al. Ed., *Advances in mucosal immunology*. Lancaster, UK : Kluwer Academic Publishers, 1999, 500-501.
12. Anderson LC, Garret JR, Johnson DA.— Influence of circulating catecholamines on protein secretion into rat parotid saliva during parasympathetic stimulation. *J Physiol*, 1984, **352**, 163-171.
13. Reid MR, Drummond PD, Mackinnon LT.— The effect of moderate aerobic exercise and relaxation on secretory IgA. *Int J Sports Med*, 2000, **22**, 132-137.
14. Brandtzaeg P.— Humoral immune response patterns of human mucosal : induction and relation to bacterial respiratory tract infections. *J Infect Dis*, 1992, **165**, 167-176.
15. Tomasi TB, Trudeau FB, Czerwinski D, et al.— Immune parameters in athletes before and after strenuous exercise. *J Clin Immunol*, 1982, **2**, 173-178.
15. Gleeson M, Mc Donald WA, Cripps AW, et al.— Exercise, stress and mucosal immunity in elite swimmers, in Mestecky J, Russell MW, Jackson S, et al, *Advances in mucosal immunology, Part A*. Plenum Publishing Corporation, New York, 1995, 571-574.
17. Ljungberg G, Ericson T, Ekblom B, et al.— Saliva and marathon running. *Scand J Med Sci Sports*, 1997, **7**, 214-219.
18. Housh TJ, Johnson GO, Housh DJ, et al.— The effect of exercise at various temperatures on salivary levels of immunoglobulin A. *Int J Sports Med*, 1991, **12**, 498-500.
19. Schouten WJ, Vershuur R, Kemper HCG.— Habitual physical activity, strenuous exercise, and salivary immunoglobulin levels in young adults : The Amster-

- dam growth and health study. *Int J Sports Med*, 1989, **9**, 289-293.
20. Hübner-Wozniak E, Lutosłowska G, Sendekki W, et al.— Exercise-induced changes in salivary immunoglobulin A levels. *Biol Sport*, 1997, **14**, 299-304.
 21. Mackinnon LT, Chick TW, van As A, et al.— Decreased secretory immunoglobins following intense endurance exercise. *Sports Training Med and Rehab*, 1989, **1**, 1-10.
 22. Mackinnon L and Jenkins D.— Decreased salivary immunoglobins after intense interval exercise before and after training. *Med Sci Sports Med*, 1993, **25**, 678-683
 23. Fricker PA, Mc Donald WA, Gleeson M, et al.— Exercise-associated hypogammaglobulinemia. *Clin J Sport Med*, 1999, **9**, 46-48.
 24. Gleeson M, Mc Donald WA, Cripps AW, et al.— The effect on immunity of long-term intensive training in elite swimmers. *Clin Exp Immunol*, 1995, **102**, 210-216.
 25. Gleeson M, Mc Donald WA, Pyne DB, et al.— Salivary IgA levels and infection risk in elite swimmers. *Med Sci Sports Exerc*, 1999, **31**, 67-73.
 26. Gleeson M, Mc Donald WA, Pyne DB, et al.— Immune status and respiratory illness for elite swimmers over a 12-week training cycle. *Int J Sports Med*, 2000, **21**, 1-6.
 27. Mackinnon LT, Hooper S.— Mucosal (secretory) immune system responses to exercise for varying intensity and during overtraining. *Int J Sports Med*, 1994, **15**, S179-S183.
 28. Mackinnon LT.— Exercise and humoral immunity : Immunoglobulin, antibody and mucosal immunity, in Mackinnon LT Ed., *Advances in Exercise Immunology*. Human Kinetics, Champaign, 1999, 159-200.
 29. Shephard R.— Cellular responses to acute physical activity, in Shephard RJ Ed., *Physical Activity, Training and the Immune Response*. Cooper Publishing Group, Carmel, 1997, 1, 51-131.
 30. Shephard R.— Responses of soluble components of the immune system to acute physical activity, in Shephard RJ Ed., *Physical Activity, Training and the Immune Response*. Cooper Publishing Group, Carmel, 1997, 137-163.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. Th. Bury, Service de Pneumologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.