

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 3 juin 2016

Par M. VERON Marine

Titre

L'impact du sport sur le système immunitaire

Membres du jury :

Président : HERMANN Emmanuel, Professeur d'Immunologie, Maître de Conférences –
Faculté de Pharmacie LILLE

Assesseur(s) : BERTIN Benjamin, Professeur d'Immunologie, Maître de Conférences –
Faculté de Pharmacie LILLE

Membre(s) extérieur(s) : DEBELS Marie-José, Docteur en Pharmacie



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPREZ Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu

Assesseur délégué en charge des

relations internationales

Pr. Philippe Chavatte

Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2

M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
------	-----	--------	-------------

Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique

Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie

M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A mon maître de thèse, Monsieur Benjamin Bertin :

Je vous remercie d'avoir accepté de suivre mon travail d'écriture de thèse. Tous vos conseils m'ont permis de comprendre le but de la thèse et d'aboutir à ce manuscrit.

Je vous remercie d'être resté toujours disponible et d'avoir accepté les délais restreints demandés. Votre écoute, vos réponses rapides et votre compréhension m'ont été d'une aide précieuse.

A monsieur le Président de Jury, Monsieur Emmanuel Hermann :

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ma soutenance de thèse. Tous vos enseignements au cours de mes années universitaires m'ont donnée l'envie d'écrire une thèse sur le thème de l'immunologie.

A Marie-José Debels :

Je te remercie de me faire l'honneur d'être dans mon jury. C'est grâce à ces premiers jours de travail dans la pharmacie de Madame Humez que j'ai choisi la voie de pharmacien d'officine. C'est donc toi qui m'a montré le « chemin » et donné l'envie d'être pharmacien.

A ma famille :

Merci à toute ma famille pour votre présence et votre soutien.

Mille mercis à toi maman de supporter mon sale caractère, de toujours croire en moi, d'accepter mes choix et de me pousser à les réaliser jusqu'au bout. Si j'en suis là aujourd'hui c'est grâce à toi. Tu es une mère exemplaire et j'ai conscience d'avoir beaucoup de chance !

Merci à Nathalie, Marc, Laurie qui m'a laissé sa chambre lors de mes dernières semaines de révision intense, ce qui m'a permis de réussir cette première année.

A mes amis :

Merci à tous pour ces belles années étudiantes passées avec vous.

Merci à Tiphaine de m'avoir envoyé un message en deuxième année alors que je sortais de l'avion, je m'en souviendrais toujours, pour me demander d'être ton binôme. Aujourd'hui, c'est grâce à ce SMS que cette belle amitié est née avec beaucoup de bons souvenirs (les TP de chimie organique, les retours de soirée chez toi...).

Merci à Agathe avec qui j'ai partagé un superbe voyage, deux « pharmaskis » au top, de nombreuses pauses café, des révisions B.U. interminables, de nombreux fous rires.

Merci à Sophie, Sarah deux partenaires de soirée plus folles que jamais.

Merci à Audrey tu vois malgré l'histoire du Bothriocéphale, qui restera dans les annales, aujourd'hui j'y suis enfin arrivée.

Merci à Adélie et Camille deux amies de longues dates qui ont cru en moi, qui me soutiennent depuis le début et sur qui je pourrais toujours compter😊.

Merci à Caro avec qui j'ai déjà beaucoup de bons souvenirs (tous nos repas avec Adélie, nos soirées à « boire des coups » comme tu dis et surtout ce voyage merveilleux en Indonésie).

Table des matières

REMERCIEMENTS	10
INTRODUCTION.....	18
1 ^{ère} partie : Rappel sur le système immunitaire	19
1. DEFINITIONS	19
1.1 L'immunité innée.....	19
1.2 L'immunité adaptative	20
1.2.1 Généralités	20
1.2.2 Différenciation des lymphocytes Th (T helper ou T auxiliaires)	20
1.2.3 Les lymphocytes Th1	22
1.2.4 Les lymphocytes Th2	22
1.2.5 Les lymphocytes Th17	23
1.2.6 Rétrocontrôle	23
2. ACTEURS DE L'IMMUNITE	24
2.1 Les cellules de la réponse immunitaire innée	25
2.1.1 Les phagocytes	25
2.1.2 La cellule NK (« Natural Killer »).....	27
2.1.3 La cellule LAK (« Lymphokine-Activated Killers cells »).....	27
2.1.4 Le mastocyte	27
2.2 Les cellules de la réponse immunitaire adaptative	28
2.2.1 Les lymphocytes B	28
2.2.2 Les lymphocytes T	28
2.3 Les cytokines	28
2.3.1 Définition.....	28
2.3.2 Les TNF (« Tumor Necrosis Factor »).....	29
2.3.3 Les chimiokines.....	30
2.3.4 Les interleukines.....	30
2.3.5 Les interférons (IFN).....	32
2.4 Les immunoglobulines.....	32

2.4.1	Définitions	32
2.4.2	Les Immunoglobulines A (IgA).....	34
2.4.3	Les Immunoglobulines G (IgG)	35
2.4.4	Les Immunoglobulines M (IgM).....	35
2.4.5	Les Immunoglobulines D (IgD).....	35
2.4.6	Les Immunoglobulines E (IgE).....	35
3.	SPHERE ORL ET POUMON	36
3.1	Définitions	36
3.2	Risques infectieux.....	36
3.3	Mécanismes de défenses naturelles	36
3.3.1	Anatomie de la sphère ORL	36
3.3.2	Implication des cellules immunitaires	37
2 ^{ème}	partie : L'exercice modéré et le système immunitaire	38
1.	BENEFICES DU SPORT : GENERALITES	38
1.1	Les bienfaits du sport modéré.....	38
1.1.1	Le sommeil.....	38
1.1.2	L'aspect physique	38
1.1.3	L'aspect médical	38
1.1.4	Quelques chiffres.....	39
1.2	Temps de sport idéal	40
1.2.1	Selon une étude de l'American College of cardiology.....	40
1.2.2	Selon l'Organisation Mondiale de la Santé	40
2.	IMPACT DU SPORT MODERE	40
2.1	Les leucocytes.....	40
2.1.1	Les polynucléaires neutrophiles.....	40
2.1.2	Les monocytes	41
2.1.3	Les lymphocytes	41
2.1.4	Les LAK.....	43
2.1.5	Activité modérée en continue.....	43
2.2	Les cytokines	43
2.3	Les immunoglobulines et les infections respiratoires.....	44

2.3.1	Les immunoglobulines dans la globalité	44
2.3.2	Calcul difficile des IgA.....	44
2.3.3	Les immunoglobulines A salivaires.....	45
2.3.4	Les infections respiratoires	45
2.4	Hormones de stress, cortisol et catécholamines	46
3	PRATIQUE LORS D'UN ETAT INFECTIEUX.....	46
3.1	Quelques chiffres.....	46
3.2	Etat infectieux provoqué.....	46
3.3	Etat infectieux naturel non provoqué	47
3 ^{ème}	partie : L'exercice intensif et le système immunitaire.....	48
1.	RISQUES DE LA PRATIQUE SPORTIVE : GENERALITES.....	48
1.1	Les méfaits du sport intensif	48
1.1.1	L'aspect psychologique	48
1.1.2	L'aspect médical	48
1.1.3	Quelques chiffres.....	49
1.1.4	Conseils.....	49
2.	IMPACT DU SPORT INTENSE.....	50
2.1	Les leucocytes.....	50
2.1.1	Les polynucléaires neutrophiles.....	50
2.1.2	Les monocytes	51
2.1.3	Les lymphocytes	51
2.1.4	Résumé des leucocytes	53
2.2	Les cytokines	54
2.2.1	L'interleukine 6 (IL-6).....	54
2.2.2	L'IL-1ra	55
2.2.3	Le TNF- α	55
2.2.4	L'IL-1 β	55
2.2.5	Explications.....	56
2.3	Les immunoglobulines et les infections respiratoires.....	57
2.3.1	Les immunoglobulines dans la globalité	57
2.3.2	Les immunoglobulines A	57

2.3.3	Les infections respiratoires	59
2.4	Le cortisol	61
2.4.1	Définition.....	61
2.4.2	Variation du cortisol lors d'un sport intense.....	61
2.5	Bilan.....	64
3.	PRATIQUE SPORTIVE PENDANT LES ETATS INFECTIEUX.....	65
3.1	Etat infectieux naturel non provoqué	65
3.2	Recommandations médicales	65
4 ^{ème}	partie : Le surentrainement et le système immunitaire.....	66
1.	DEFINITION	66
2.	RISQUES DU SURENTRAINEMENT	66
2.1	Effets du surentrainement sur l'organisme.....	66
2.2	Diagnostic	66
3.	IMPACT D'UN SURENTRAINEMENT.....	67
3.1	Les leucocytes.....	67
3.1.1	Les lymphocytes	67
3.2	Les cytokines	67
3.3	Les immunoglobulines A	68
3.4	Le cortisol	68
3.5	Hypothèse cytokinergique du surentrainement (61).....	69
4.	COURBE EN J ET THEORIE « L'OPEN WINDOW ».....	69
4.1	La courbe en J.....	69
4.2	La théorie de « l'open window ».....	70
5 ^{ème}	partie : L'influence de l'âge, du sexe, du stress et de la génétique.....	72
1.	AGE	72
1.1	Espérance de vie.....	72
1.2	Comparaison sujets jeunes/sujets âgés	73
1.2.1	Taux de mortalité	73
1.2.2	Immunoglobulines A salivaires.....	73
1.2.3	Cytokines	73
1.2.4	Sujets âgés.....	74

2.	SEXE	74
2.1	Impact du sexe sur l'immunité globale	74
2.2	Lymphocytes T.....	74
2.3	Conclusion	75
3.	STRESS	75
3.1	Définition.....	75
3.2	Bienfaits.....	75
3.3	Méfaits.....	76
3.4	Relation entre le stress, le sport et l'immunité.....	76
3.4.1	Le modèle de la courbe catastrophe.....	76
3.4.2	La théorie en U inversé.....	77
3.4.3	La théorie ZOF	78
4.	PREDISPOSITION GENETIQUE.....	79
4.1	Relation entre la génétique, le sport et les URTI	79
5.	CONCLUSION	79
6 ^{ème}	partie : Conséquences et solutions.....	80
1.	CONSEQUENCES	80
1.1	Les infections respiratoires	80
1.2	Les atteintes plus rares.....	81
1.3	Avis de la HAS	81
2.	SOLUTIONS	81
2.1	Règles hygièno diététiques	81
2.2	L'alimentation.....	82
2.2.1	Le colostrum bovin	82
2.2.2	Les huiles essentielles d'eucalyptus	82
2.2.3	La propolis	83
2.2.4	Les probiotiques	83
2.2.5	Les glucides.....	84
2.2.6	Les antioxydants	85
2.2.7	La glutamine	86
2.2.8	Les β -glucanes	87

2.2.9	Le curcuma	87
2.2.10	La quercétine.....	88
2.3	Bilan.....	88
3.	VACCINATION.....	89
3.1	Définition.....	89
3.2	L'impact du sport sur la réponse vaccinale.....	90
3.2.1	Aucune amélioration.....	90
3.2.2	Légère amélioration.....	90
3.2.3	Les différences hommes/femmes.....	91
3.2.4	Bilan.....	91
3.3	Les IgA thérapeutiques.....	92
CONCLUSION :.....		93

INTRODUCTION

Le lien entre le sport et l'immunité est un sujet discuté depuis longtemps. 300 avant J-C, Aristote a dit « un homme tombe en état de maladie comme le résultat du manque d'exercice ».

Ce thème, principalement le sport, est remis à l'ordre du jour en 2001, avec la campagne d'information manger bouger. Ce programme national vise à promouvoir une alimentation plus équilibrée associée à une pratique sportive afin d'améliorer et préserver l'état de santé.

Fin mars 2016, une nouvelle vague de sensibilisation est parue dans le cadre du lancement « les parcours du cœur scolaire ». Selon l'article publié dans l'express, « en 1971, un enfant courait 800 mètres en 3 minutes, contre 4 aujourd'hui ». Les enfants comme les adultes, ne respectant pas le temps d'activité hebdomadaire, sont moins endurants qu'avant.

Ce n'est donc un secret pour personne, pratiquer une activité sportive apporte des bénéfices réels et démontrés sur la santé et en particulier sur l'immunité. Cependant, nous verrons qu'il existe une limite à cette affirmation.

Dans une première partie, nous aborderons les bases immunologiques à connaître afin de comprendre la suite du sujet.

Puis, nous nous intéresserons à l'impact, sur le système immunitaire, de la pratique d'un exercice physique modéré dans un premier temps, d'un exercice physique intense dans un second temps, et d'un surentraînement dans un troisième temps.

Dans une cinquième partie, nous comparerons le rôle que peut jouer l'âge, le sexe, le stress et la génétique sur l'immunité à la suite d'une pratique sportive.

Nous terminerons par les conséquences d'une activité sportive sur l'état de santé et nous évoquerons des solutions pour améliorer l'immunité d'un sportif.

1^{ère} partie : Rappel sur le système immunitaire

1. DEFINITIONS

Le système immunitaire, représentant le cœur des défenses de l'organisme, se divise en 2 parties comme le montre la figure numéro 1 : l'immunité innée et l'immunité adaptative.

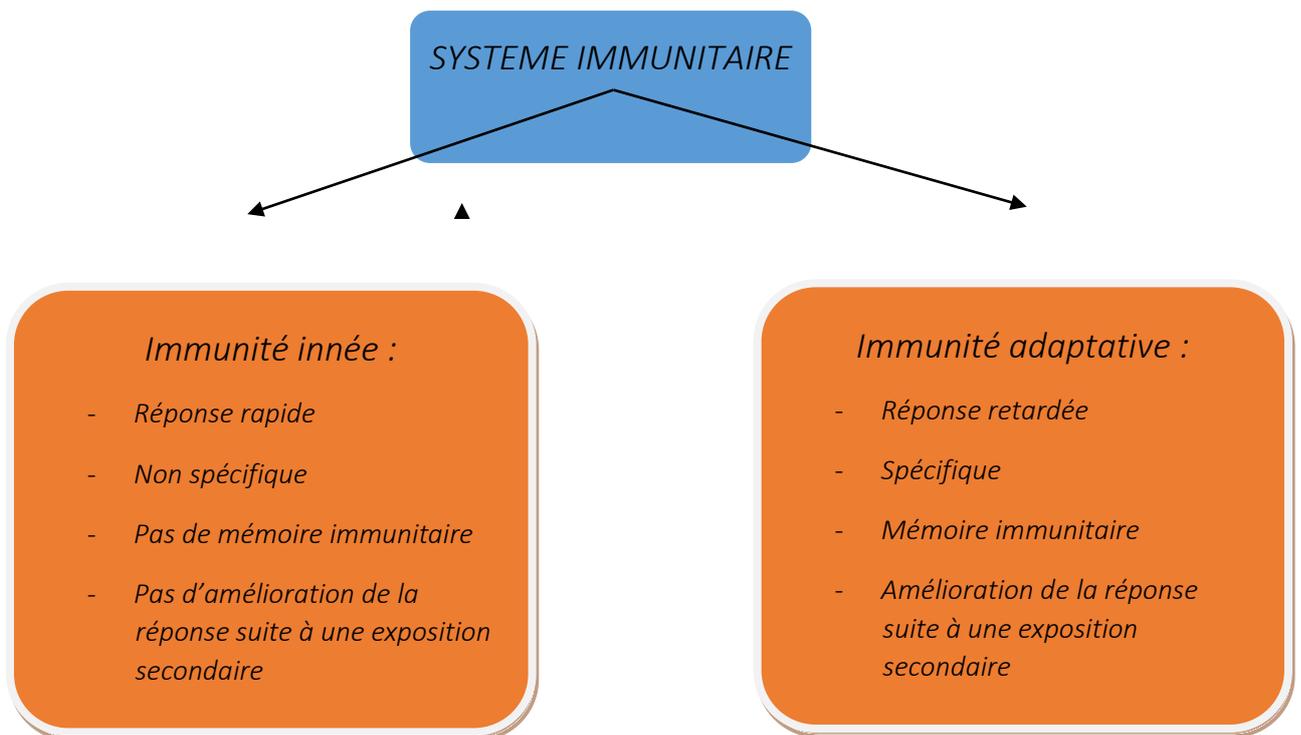


Figure 1 : schéma résumant les principales actions du système immunitaire.

1.1 L'immunité innée

C'est la première à intervenir lors d'une infection par des agents infectieux.

La réponse immunitaire innée se traduit par l'interaction spécifique entre les récepteurs du soi appelés PRR (*pattern recognition receptors*) et des molécules du non soi appelées PAMP (*pathogen associated molecular patterns*).

Les PAMP sont présents au niveau des microorganismes qu'ils soient pathogènes ou non. Les PRR sont des récepteurs invariants dans l'immunité innée permettant la reconnaissance d'un large spectre d'éléments.

Ces récepteurs sont exprimés au niveau de différentes cellules de l'immunité : les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules NK (*Natural Killer*), les polynucléaires, les mastocytes ;

Mais également au niveau de cellules résidentes : les fibroblastes, les cellules musculaires, les cellules épithéliales.

L'immunité innée agit en lien avec l'immunité adaptative. Une fois le microorganisme reconnu par l'immunité innée, c'est au tour de l'immunité adaptative d'entrer en action.

1.2 L'immunité adaptative

1.2.1 Généralités

C'est la deuxième à intervenir après une première reconnaissance de l'antigène.

Elle est caractérisée par la présence et le rôle essentiel des lymphocytes. Ils sont de deux types :

- les lymphocytes B possédant les récepteurs BCR (*B Cell Receptor*) et
- les lymphocytes Th (pour lymphocytes T *helper*) avec les récepteurs TCR (*T Cell Receptor*).

Contrairement à l'immunité innée, les récepteurs sont variables donc plus spécifiques. Ils vont reconnaître un antigène particulier par ce qu'on appelle son épitope.

Cette immunité adaptative possède une mémoire qui lui permet lors d'un deuxième contact avec l'antigène une réponse plus rapide et plus puissante.

1.2.2 Différenciation des lymphocytes Th (T helper ou T auxiliaires)

On distingue quatre sous populations de cellules Th : les cellules Th0, Th1, Th2, Th17 et Treg.

La différenciation de Th0 en Th1, Th2, Th17 ou Treg commence par la capture d'un antigène par une cellule présentatrice d'antigène qui elle-même présente cet antigène à une cellule naïve appelée Th0. C'est à la suite de cette rencontre que pourra avoir lieu la différenciation (cf figure 2).

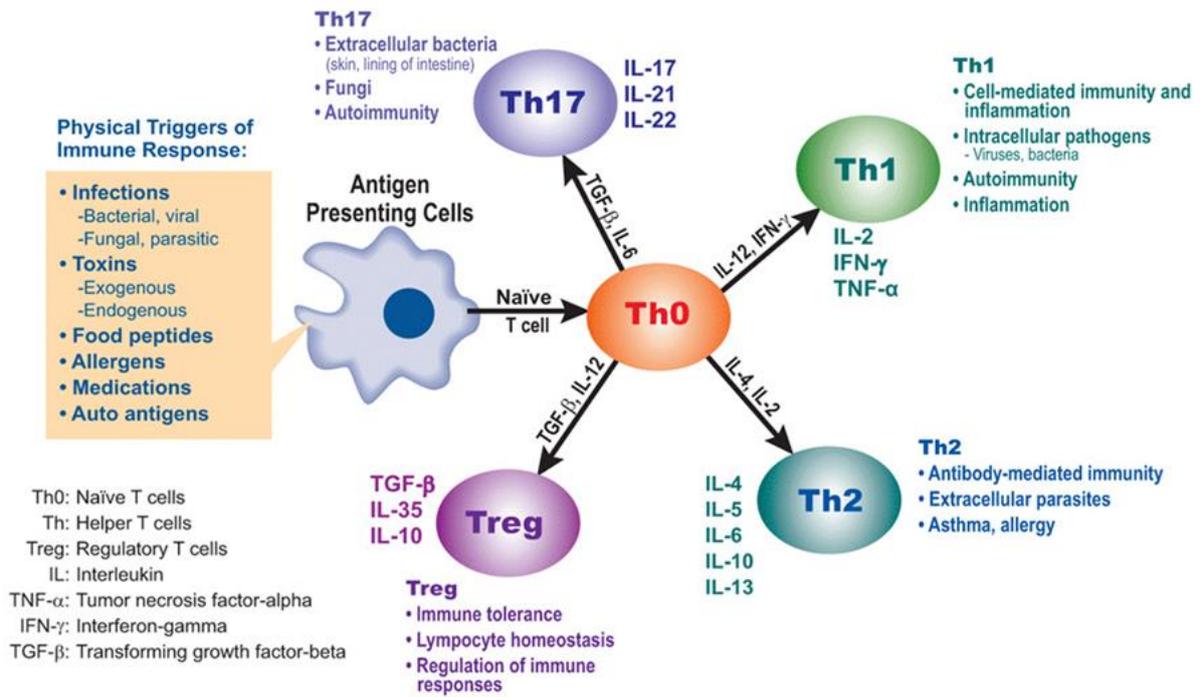


Figure 2 : différenciation de la cellule Th0 en Th1, Th2, Th17 et Treg(2)

Ce sont les cytokines produites à la suite de l'introduction du pathogène dans l'organisme qui vont définir quel profil favoriser.

Les cytokines IL-12, IFN- γ principalement mais aussi l'IL-2, TNF- α , TGF- β stimulent les lymphocytes Th1.

Au contraire, les cytokines IL-4 principalement mais aussi IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 et TNF- α stimulent les lymphocytes Th2.

Ce sont les IL-1, IL-6, IL-23 et le TGF- β qui orientera vers les lymphocytes Th17. On ne détaillera pas les lymphocytes T reg puisqu'elles n'interviennent pas dans notre sujet.

1.2.3 Les lymphocytes Th1

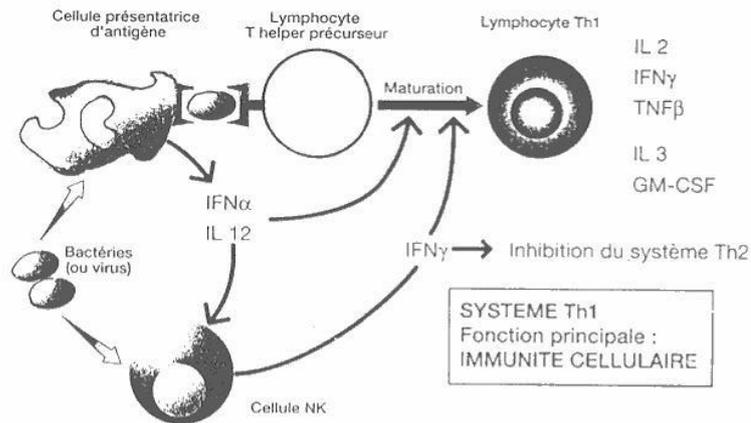


Figure 3 : profil de la réponse immunitaire Th1(2).

Les cellules Th1 participent à la réponse immunitaire cellulaire. Elle est efficace contre les pathogènes intra cellulaires (virus et bactéries).

Les cellules Th1 permettent l'activation des macrophages, des cellules NK et du développement des réactions d'hypersensibilité retardée.

En cas de défaut dans la réponse Th1, le sujet sera donc plus sensible aux infections (figure 3 et 5).

1.2.4 Les lymphocytes Th2

Les cellules Th2 participent à la réponse humorale. Elle est efficace contre les parasites intestinaux ou le pollen comme le montre la figure 4.

Les cellules Th2 sont responsables de l'activation des mastocytes et des polynucléaires basophiles et des éosinophiles, de la différenciation des cellules B en cellules sécrétrices d'anticorps permettant la synthèse d'anticorps tels que les IgE.

En cas d'excès de réponse Th2, le sujet sera plus sensible aux phénomènes allergiques, d'asthme...

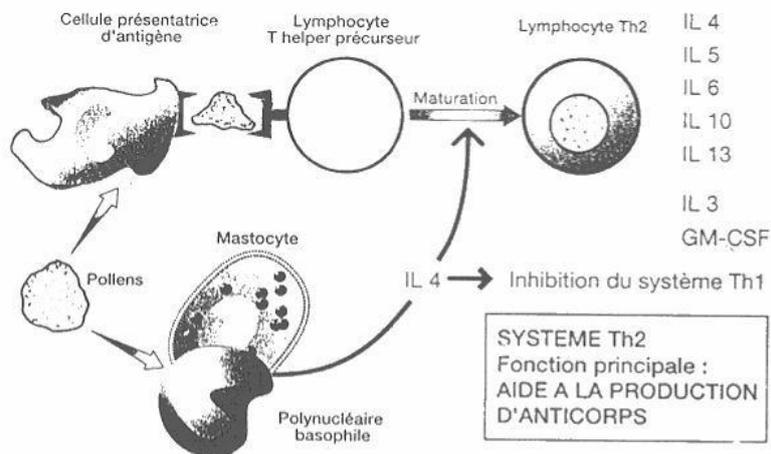


Figure 4 : profil de la réponse immunitaire Th2(2).

1.2.5 Les lymphocytes Th17

Les cellules Th17 ont été découvertes récemment. Leur nom provient de la sécrétion de l'IL-17 par ces lymphocytes. Ces cellules sont efficaces contre infections bactériennes extracellulaires et fongiques. Les lymphocytes Th17 peuvent aussi être impliqués dans plusieurs maladies auto-immunes et inflammatoires.

1.2.6 Rétrocontrôle

Chaque sous population cellulaire de cellule Th va exercer une influence inhibitrice sur les autres. Il s'agit du rétrocontrôle.

Les cytokines produites par les Th2 (IL-4) inhibent les Th1 et la différenciation des cellules Th17

A l'inverse, celles produites par les Th1 (IFN- γ) inhibent les Th2 et la différenciation des cellules Th17.

Les voies Th1, Th2 et Th17 s'auto amplifient favorisant ainsi leurs propres développements.

Induction des profils Th 1 et Th 2 et leurs conséquences respectives				
Cytokines sécrétées par la CPA	Sens de la polarisation à partir de Th 0	Cytokines produites par chaque profil	Cellules cibles de ces cytokines	Action de ces cytokines sur les cellules cibles
IL 12 IFN γ	Th 1	IL 2 IFN γ	Th 2	inhibition
		IFN γ	macrophage	activation
		IL 2 IFN γ	L B	production d'Ig G
		IL 2 IFN γ	L T 8	cytolyse
IL 4	Th 2	IL 4 IL 10	Th 1	inhibition
		IL 4	mastocyte	libération d'histamine
		IL 5	L B	production d'Ig E

Figure 5 : principales cytokines produites par les cellules présentatrices d'antigènes et par les profils Th1 et Th2 avec leurs conséquences respectives(3).

Pour résumer avec l'aide de la figure 5 ci-dessus, l'introduction d'une bactérie ou d'un virus, reconnu et capté par une cellule présentatrice de l'antigène, entraîne la production de l'IL-12 et IFN- γ . Cette production de cytokines va orienter vers la voie Th1. Les lymphocytes Th1 vont produire à nouveau les deux mêmes cytokines qui entraînent :

- l'inhibition du profil Th2
- la production d'immunoglobuline G par les lymphocytes B pour augmenter la rapidité de la reconnaissance future des pathogènes
- l'activation des macrophages pour l'élimination des pathogènes

- la cytolysse par les lymphocytes T CD8 (lymphocytes cytotoxiques) c'est-à-dire la destruction de la cellule infectée.

L'introduction d'un allergène reconnu par une cellule présentatrice d'antigène, mais produisant cette fois l'IL-4, stimule le profil Th2. La voie Th2 activée produit à nouveau l'IL-4. A cette production s'ajoute l'IL-5 et l'IL-10.

L'IL-4 et 10 vont inhiber la voie Th1.

L'IL4 et 5 vont agir :

- sur les mastocytes qui libéreront l'histamine
- sur les lymphocytes B pour la production d'immunoglobulines

L'IL-5 est particulièrement importante pour la production des éosinophiles favorisant ainsi l'élimination des parasites intestinaux (les helminthes par exemple).

2. ACTEURS DE L'IMMUNITÉ

Comme le montre la figure 6, toutes les lignées des cellules sanguines formées proviennent d'une cellule souche hématopoïétique (CSH). Une fois formées, les CSH se retrouvent dans la moelle osseuse et peuvent donner naissance soit à une cellule lymphoïde progénitrice ou à une cellule myéloïde progénitrice.

A son tour, la cellule lymphoïde progénitrice va donner naissance en se divisant à la lignée lymphoïde : les lymphocytes T, les lymphocytes B et les cellules NK.

Quant à la cellule myéloïde progénitrice, elle donnera naissance en se divisant à la lignée myéloïde :

- les monocytes qui généreront les macrophages,
- les cellules dendritiques,
- les polynucléaires,
- les mastocytes,
- les plaquettes
- et les érythrocytes (=globules rouges ou hématies).

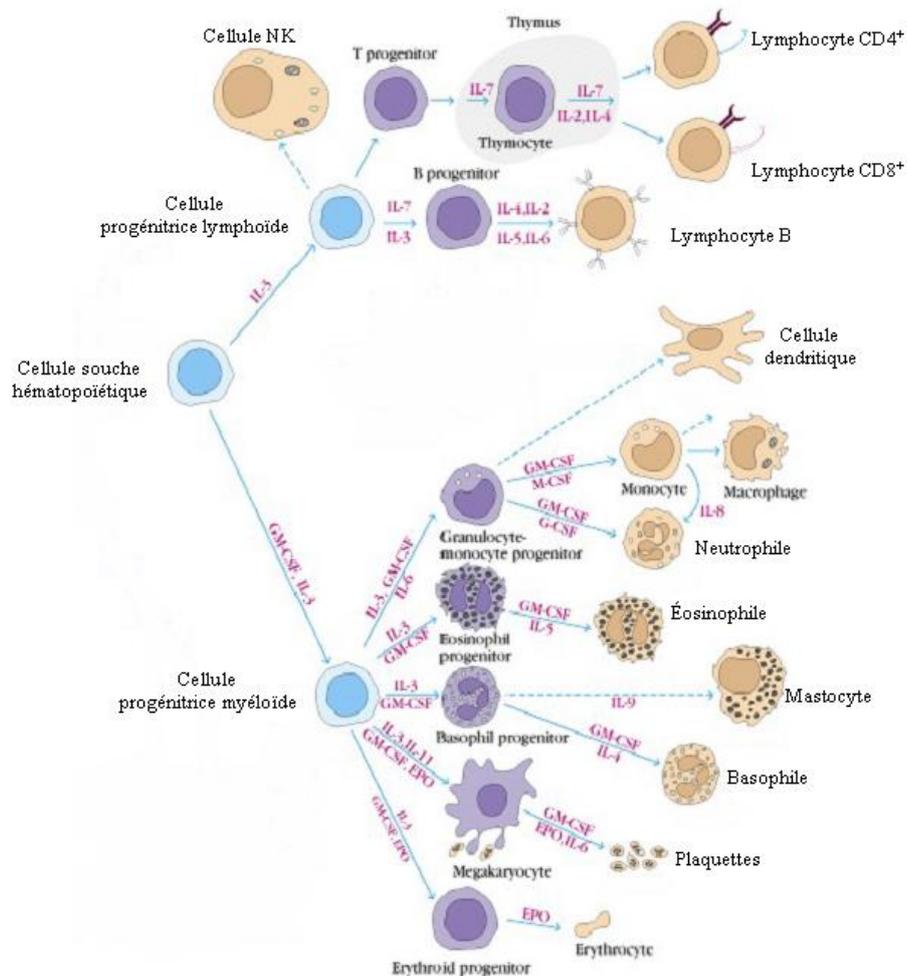


Figure 6 : hématopoïèse du système immunitaire à partir d'une cellule souche hématopoïétique (4).

2.1 Les cellules de la réponse immunitaire innée

2.1.1 Les phagocytes

Il s'agit de cellules responsables de l'ingestion et la destruction des bactéries ou des cellules mortes par un système dit de « phagocytose ». Parmi les phagocytes, nous identifions les macrophages, les cellules dendritiques et les polynucléaires.

NB : les **leucocytes**, également appelés globules blancs constituent le système immunitaire. Il existe trois principaux types de leucocytes : les monocytes, les lymphocytes et les polynucléaires. Ils permettent de lutter contre les infections extérieures comme par exemple l'agression par des bactéries et des virus.

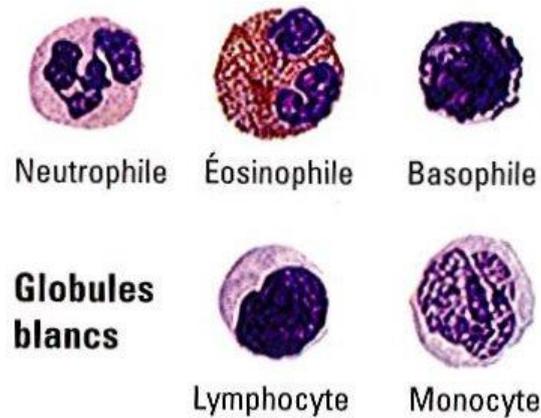


Figure 7 : observation microscopique des leucocytes : polynucléaires (neutrophile, éosinophile et basophile), lymphocyte et monocyte(5).

Le **monocyte** est la plus grande cellule des leucocytes présentant un noyau irrégulier parfois lobé (figure 7).

Il se trouve au niveau de la circulation sanguine où, comme toutes les cellules immunitaires, sa fonction sera de protéger l'organisme. Son rôle est de détruire un certain type de virus et de bactéries lors d'infections. Le monocyte facilitera la reconnaissance de l'agresseur aux autres cellules immunitaires pour orienter vers une réponse plus spécifique.

Il se dirige ensuite vers les tissus où il développera des macrophages (figure 6).

Le **macrophage** est donc issu de la différenciation des monocytes. Il a pour rôle essentiel l'élimination des corps apoptotiques et nécrotiques, de débris, des agents pathogènes...

Il est présent au sein de l'ensemble de l'organisme (foie, tissus nerveux, poumons, rate ...). Il est attiré sur le lieu de l'inflammation par un procédé appelé chimiotactisme pour agir efficacement et spécifiquement sur des pathogènes précis.

Il joue également le rôle de cellule présentatrice d'antigène.

La **cellule dendritique** est appelée ainsi dû à ses expansions cytoplasmiques appelées dendrites.

Elle a plusieurs rôles dans la réponse immunitaire. Elle joue le rôle de cellule phagocytaire après avoir reconnu les signes de dangers grâce à ces récepteurs. La cellule dendritique migre ensuite vers les organes lymphoïdes secondaires. A ce niveau, elle devient une cellule présentatrice d'antigènes (de manière beaucoup plus fréquente que le macrophage) permettant ainsi d'activer les lymphocytes T naïfs. Au niveau du thymus, elle a un rôle majeur dans le maintien de la tolérance vis-à-vis des antigènes du soi.

Les **polynucléaires** sont appelés ainsi car ils présentent des noyaux polylobés (figure 7). On distingue 3 types de cellules :

- Les **polynucléaires neutrophiles** sont les plus nombreux (60 à 70% des globules blancs). Ces cellules présentent une taille moyenne et possèdent un noyau de 2 à 5 lobes (figure 7).

Les neutrophiles ont un rôle principal de phagocytose. Ils sont attirés sur le lieu de l'infection par certains fragments bactériens. Ce phénomène est également appelé chimiotactisme. Malgré le fait que ces cellules soient les plus nombreuses, elles ont une durée de vie très courte. Contrairement aux autres cellules phagocytaires, les polynucléaires neutrophiles meurent suite à la phagocytose.

- Les **polynucléaires éosinophiles** représentent 2 à 4% des globules blancs. C'est une cellule de taille moyenne présentant un noyau à 2 lobes ainsi que de nombreuses granulations (figure 7).

Ils naissent dans la moelle osseuse, transitent rapidement dans le sang avant de passer dans les tissus par « diapadèse » (migration des éléments sanguins hors des petits vaisseaux sanguins). Une fois dans les tissus, ils exercent leur fonction principale, le chimiotactisme, et une fonction mineure de phagocytose. Ils n'ont pas de pouvoir bactéricide efficace. Ils interviennent dans les infections parasitaires et jouent un rôle moindre dans les réactions allergiques.

- Les **polynucléaires basophiles** représentent 0.5 à 1% des globules blancs. Ils présentent un noyau volumineux recouvert de granulations réparties de façon uniforme sur l'ensemble du cytoplasme (figure 7).

Ils sont eux aussi doués de fonction de chimiotactisme et possèdent une faible fonction de phagocytose. Ils ne sont pas bactéricides. Ils interviennent dans les phénomènes d'allergie. L'allergie est une réaction d'hypersensibilité immédiate. L'interaction des IgE membranaires avec l'antigène correspondant entraîne une dégranulation des basophiles libérant ainsi l'histamine (activant une réaction inflammatoire) ou l'héparine (empêchant la coagulation sanguine par augmentation de la perméabilité).

2.1.2 La cellule NK (« Natural Killer »)

Elle appartient à la famille des lymphocytes (même progéniteur au niveau de la moelle osseuse).

Elle permet de tuer les cellules cibles spontanément d'où son nom « cellule naturelle tueuse ». Elle est capable de différencier une cellule saine et une cellule « malade » grâce à des récepteurs activateurs et inhibiteurs. L'activité de cytolysse des cellules NK est augmentée par l'intervention de cytokines. Au contraire, certains complexes immunitaires (Complexe Majeur d'Histocompatibilité ou CMH de classe 1) régulent son activité négativement.

2.1.3 La cellule LAK (« Lymphokine-Activated Killers cells »)

L'IL-2 entraîne une prolifération et une différenciation des cellules NK en cellules LAK (*Lymphokine Activated Killer*). Ces dernières sont capables de lyser des cellules tumorales insensibles aux cellules NK.

2.1.4 Le mastocyte

Le **mastocyte** a un rôle essentiel dans les allergies. Son cytoplasme se compose de granulations contenant l'histamine, l'héparine.

Il va permettre une amplification de la réaction inflammatoire, une diminution de la coagulation sanguine, des mécanismes de défense contre certaines bactéries ou parasites.

2.2 Les cellules de la réponse immunitaire adaptative

2.2.1 Les lymphocytes B

On les appelle B pour la « bourse de Fabricius », organe d'oiseaux dans lequel les LB arrivent à maturité.

Ils sont caractérisés par la présence du BCR (*B Cell Receptor*) qui leur permet la reconnaissance des fragments antigéniques.

Ils sont responsables de l'immunité dite humorale visant à produire des anticorps spécifiques en circulation dans le plasma et la lymphe.

Le LB a deux avenir possibles : - il se différencie en plasmocytes qui vont sécréter les anticorps solubles. Ces anticorps fixent des antigènes facilitant ainsi la phagocytose.

- ou il se différencie en LB mémoires qui permet une réponse plus rapide lors d'une seconde infection grâce à l'expression, à leur surface, d'anticorps spécifiques d'un antigène.

Il joue également le rôle de cellule présentatrice d'antigènes.

2.2.2 Les lymphocytes T

Les **lymphocytes T** (LT) est appelé ainsi pour le T de Thymus, organe dans lequel les LT arrivent à maturité.

A la différence des LB, ils sont caractérisés par la présence du TCR (*T Cell Receptor*) leur permettant de reconnaître des fragments antigéniques.

Ils sont responsables de l'immunité dite cellulaire. Celle-ci permet de détruire les cellules pathogènes (cellules infectées par une bactérie ou un virus ou les cellules cancéreuses).

On distingue deux types de LT : - les LT CD8 (*Cluster of Differentiation 8*) qui deviendront les LT cytotoxiques. Elles détruisent des cellules cibles infectées.

- les LT CD4 (*Cluster of Differentiation 4*) qui donneront les LT helper avec un rôle de régulation de la réponse immunitaire. En effet, ils vont permettre de mobiliser plusieurs autres cellules immunitaires afin d'accélérer la réponse immunitaire adaptative.

2.3 Les cytokines

2.3.1 Définition

Ce sont des glycoprotéines de faible poids moléculaire.

Les cytokines sont pléiotropes : elles sont produites par plusieurs types de cellules (pas uniquement par les cellules immunitaires) et agissent sur différents types cellulaires.

Leur production est influencée par différents facteurs dont d'autres cytokines de façon positive (additif ou synergique) / négative (antagoniste).

Les cytokines agissent en connexion les unes avec les autres. On parle de réseau de cytokines (figure 8). Ce réseau est complexe. Différentes cellules n'auront pas le même effet sur une même cytokine donnée. Une cytokine peut induire ou influencer la synthèse d'autres cytokines, engendrant une cascade d'activation.

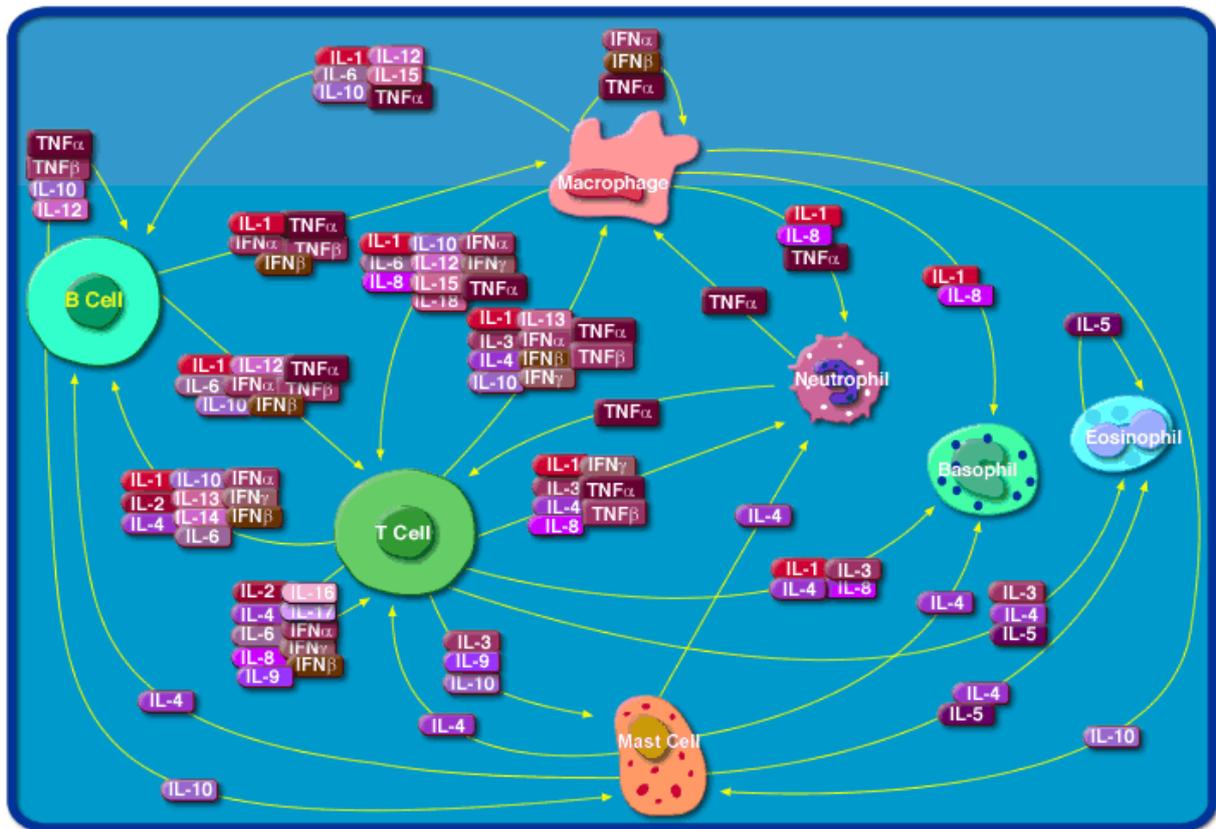


Figure 8 : le réseau des cytokines (6).

2.3.2 Les TNF (« Tumor Necrosis Factor »)

Ce sont les plus importantes cytokines pro-inflammatoires.

C'est un médiateur de l'immunité dite naturelle car sa sécrétion ne nécessite pas l'intervention d'un antigène. Il est sécrété par les monocytes, les macrophages, les lymphocytes et les mastocytes.

Il est synthétisé par un précurseur : le pro-TNF qui donnera le TNF- α . Le TNF- β est principalement sécrété par les lymphocytes T.

Les effets directs et indirects du TNF sont nombreux : effet anti-tumoral et anti-infectieux (par stimulation de l'activité phagocytaire des leucocytes), effet pro-coagulant, effet anorexigène, effet pro-inflammatoire direct et indirect par libération des cytokines (IL-1, IL-6 et interféron β), effets métaboliques et il facilite la diapédèse des cellules immunitaires au niveau de l'endothélium vasculaire.

2.3.3 Les chimiokines

Elles sont produites le plus souvent lors d'une réponse inflammatoire. Elles permettent d'activer les cellules immunitaires et de les diriger au niveau de la zone inflammatoire afin que ces dernières puissent agir et réduire l'inflammation.

2.3.4 Les interleukines

Il en existe 37 différentes. Dans cette partie, nous allons parler uniquement des interleukines intervenant dans notre sujet.

IL-1

Le terme IL-1 regroupe 11 interleukines différentes dont les deux formes principales sont l'IL-1 α et l'IL-1 β .

Il s'agit d'une cytokine pro-inflammatoire. En effet, l'IL-1 α et l'IL-1 β vont se lier au même récepteur cellulaire. Une fois fixées au récepteur, il y aura transmission de signaux intracellulaires entraînant la sécrétion ou la synthèse de médiateurs inflammatoires.

L'IL-1 augmente l'expression de facteurs d'adhésion sur les cellules endothéliales afin de faciliter la diapédèse. Elle agit sur le centre thermorégulateur de l'hypothalamus augmentant la température corporelle (fièvre). Elle favorise la formation de l'athérome, aide à la cicatrisation après infarctus du myocarde.

IL-1ra

L'IL-1ra est sécrétée par différents types de cellules (certaines cellules immunitaires, les cellules épithéliales, les adipocytes).

L'IL-1ra se lie à la surface du récepteur de l'IL-1 empêchant à cette dernière d'envoyer son signal à la cellule. Elle inhibe donc l'activité de l'IL-1 (IL-1 α et IL-1 β) et module la réponse immunitaire et inflammatoire d'une variété d'IL-1.

Cette interleukine est utilisée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, une pathologie auto-immune dans laquelle l'IL-1ra est produite mais en quantité insuffisante. Elle est produite dans le commerce sous le nom d' « anakinra » qui est une forme recombinante de l'IL-1ra. Cette interleukine joue un rôle de modulateur de la réponse inflammatoire. Dans certains cas, les taux d'IL-1ra sont corrélés à l'activité de la maladie comme c'est le cas pour le lupus par exemple.

IL-4

Il s'agit d'une glycoprotéine sécrétée par un nombre restreint de cellules dont les lymphocytes T, les basophiles et les mastocytes.

Celle-ci agit en se fixant sur un petit nombre de récepteur de haute affinité présent sur de nombreux types cellulaires.

L'IL-4 stimule la production de cytokines des lymphocytes T et B et des macrophages. Elle induit la production d'IgE dont un rôle important est joué pour les réactions d'hypersensibilité immédiate. L'IL-4 est anti-tumoral, anti-inflammatoire et joue un rôle dans la cicatrisation.

IL-6

C'est une cytokine clé du système immunitaire que nous évoquerons beaucoup tout au long du sujet.

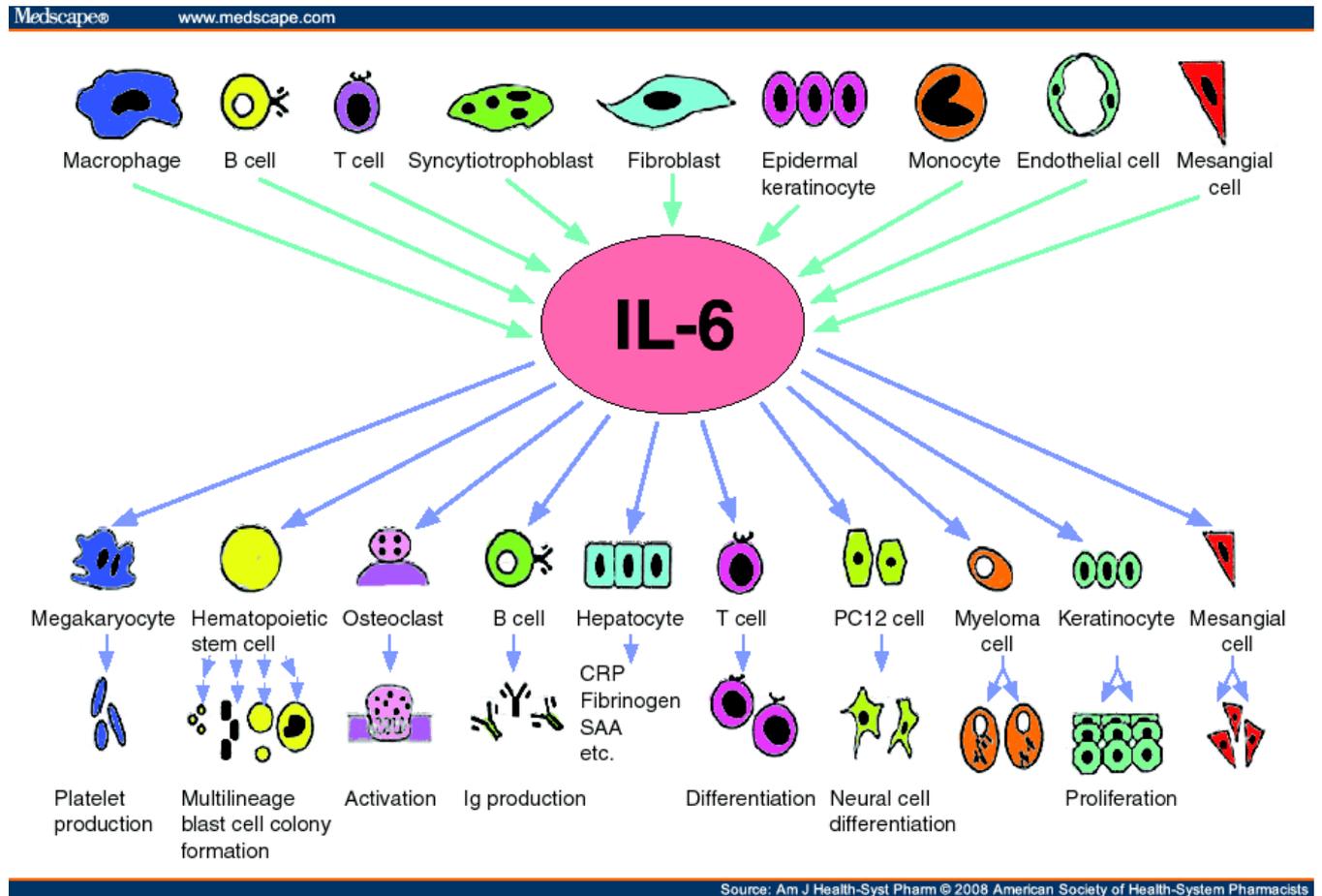


Figure 9 : cellules produisant l'IL-6 et son rôle sur l'organisme (7).

Comme l'indique la figure ci-dessus, il s'agit d'une glycoprotéine produite par de nombreux types cellulaires : les macrophages, les lymphocytes T et B, les syncytiotrophoblastes (un des tissus organiques formant le placenta), les fibroblastes, les kératinocytes, les monocytes, les cellules endothéliales et les cellules mésangiales (il s'agit d'un type de cellules interlobulaire du rein).

Elle agit à plusieurs niveaux. Tout d'abord, l'IL-6 augmente la génération des plaquettes en agissant sur les mégacaryocytes. Il faut savoir que le mégacaryocyte est une cellule géante de la moelle osseuse responsable de la production des plaquettes sanguines.

Elle va également permettre la différenciation d'une cellule hématopoïétique en plusieurs lignées cellulaires (cf figure 6 et 9).

Elle active les ostéoclastes qui détruiront l'os.

Elle stimule la croissance et la différenciation des lymphocytes B conduisant à la production d'immunoglobulines.

Elle a un rôle pro-inflammatoire en agissant sur les hépatocytes. Lors d'une inflammation, la lésion initiale formée va provoquer l'activation d'une première vague de médiateurs qui vont commencer à

mettre en place une réponse de l'organisme. Grâce aux cellules nouvellement produites, une deuxième vague de médiateurs va intervenir dont les cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-1 et celle qui nous intéresse ici l'IL-6). Cette réaction inflammatoire va modifier les concentrations plasmatiques d'un certain nombre de protéines comme la CRP (protéine C réactive), le SAA (*Serum Amyloid A*) et les fibrinogènes. Ces protéines vont servir d'indicateurs de l'inflammation.

Elle permet également la différenciation des lymphocytes T, des cellules mésangiales.

Elle a un effet cytotoxique vis-à-vis de certaines tumeurs grâce à son action au niveau des cellules myélomateuses. Il s'agit de cellules tumorales développées aux dépens de la moelle osseuse.

Elle participe également à la régulation du système immunitaire et à son métabolisme pendant un exercice.

IL-10

Il s'agit d'une cytokine anti-inflammatoire et immunosuppressive.

C'est une protéine produite par certaines cellules sanguines (macrophages et cellules Th2) qui agit en diminuant la réponse immunitaire. Cette cytokine inhibitrice bloque l'activité d'autres cytokines parmi lesquelles l'IL-2, le TNF et les interférons. Elle module également le nombre des différentes cellules intervenant sur le système immunitaire comme les mastocytes, les lymphocytes...

2.3.5 Les interférons (IFN)

Ils sont produits suite à une infection virale, bactérienne, parasitaire, ou suite à la présence de cellules tumorales. Leur activité première est d'intervenir sur la réplication virale. Ils jouent également un rôle antibactérien, antiprolifératif et d'activation d'autres cellules immunitaires (cellules NK, macrophages et lymphocytes).

Il existe deux types d'interférons : - les interférons de type 1 composés des IFN α et β avec un rôle dans l'immunité innée.

- les interférons de type 2 composés par les IFN- γ avec un rôle dans l'immunité adaptative.

2.4 Les immunoglobulines

2.4.1 Définitions

Les immunoglobulines sont des glycoprotéines produites par les plasmocytes en réponse à un élément étranger. Elles permettent la protection de l'organisme face aux bactéries, virus ou toxines principalement mais présentent également un rôle de mémoire immunitaire.

Elles sont présentes soit sous forme soluble dans le plasma et dans de nombreuses sécrétions ; soit sous forme membranaire.

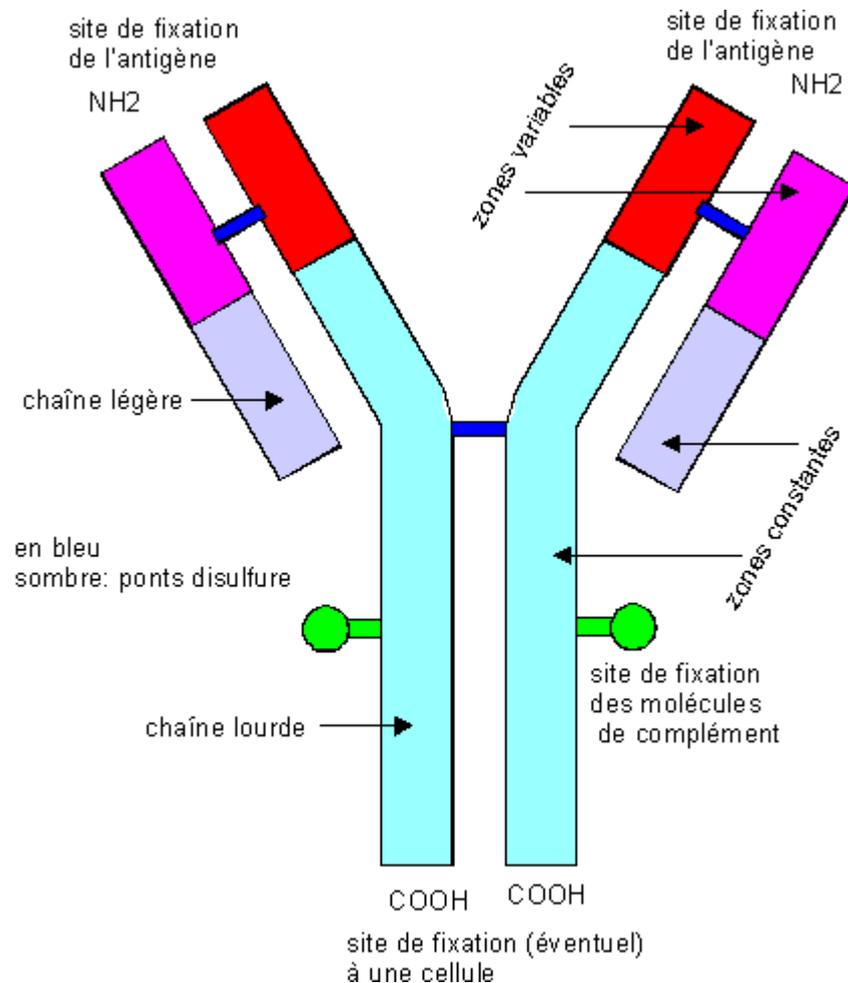


Figure 10 : schéma représentant la structure de base d'une immunoglobuline (9).

Les immunoglobulines (figure 10) sont composées de 4 chaînes polypeptidiques : deux chaînes lourdes identiques associées à deux chaînes légères identiques. Les chaînes lourdes sont composées de 4 domaines et les chaînes légères ont quant à elles 2 domaines. La région appelée COOH-terminale est constante alors que la région NH₂-terminale est variable. Les deux chaînes lourdes sont reliées entre elles par un ou plusieurs ponts disulfures. Il en est de même pour la liaison des chaînes légères avec les chaînes lourdes.

La partie variable est différente pour chaque anticorps permettant ainsi la reconnaissance de l'épitope d'un antigène donnée.

La partie constante est nécessaire à la reconnaissance de l'anticorps par le système immunitaire pouvant ainsi agir correctement.

On distingue cinq classes d'immunoglobulines : IgA, IgD, IgE, IgG et IgM. Elles se différencient par leur composition en acides aminés et en sucres, par leur masse moléculaire et leur charge.

ANTIBODY CLASSIFICATION

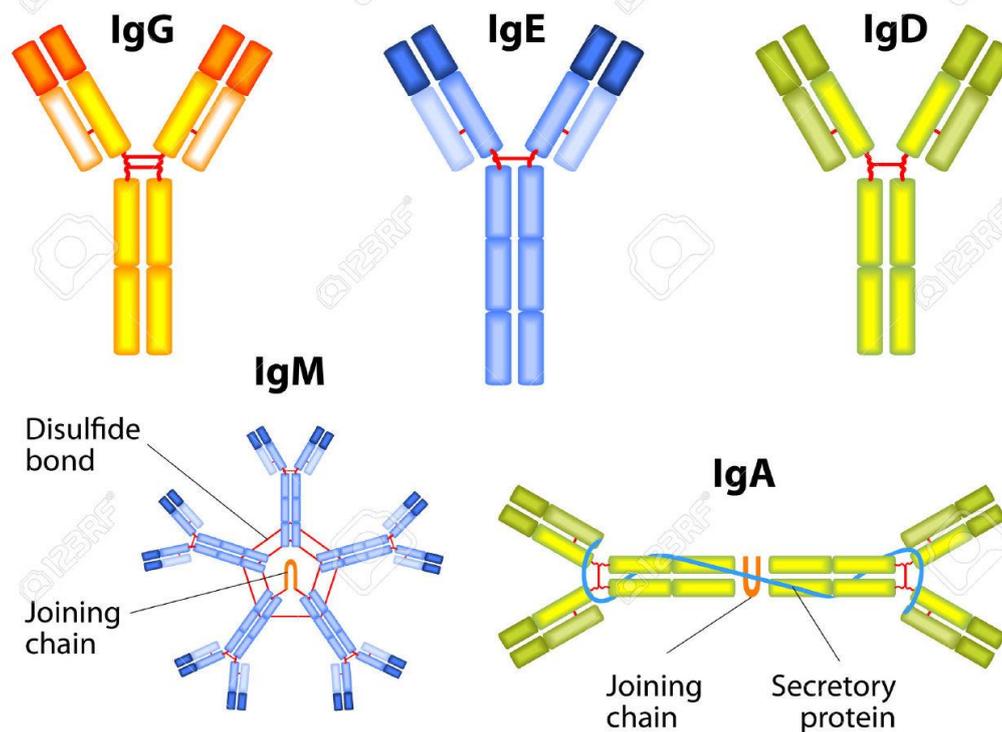


Figure 11 : schéma représentant les différentes immunoglobulines (9).

2.4.2 Les Immunoglobulines A (IgA)

Elles sont à plus de 80% dimériques et les deux dimères sont maintenus ensemble grâce à ce qu'on appelle la chaîne J (voir figure 11, la chaîne J est représentée par ce qui est appelé « joining chain »). Sous forme dimérique, les IgA se trouvent dans les sécrétions des muqueuses comme la salive, le lait, les sécrétions bronchiques...

Elles peuvent être également présentes sous la forme d'un monomère dans le plasma.

Ces IgA ont comme caractéristiques spécifiques à leur classe :

- de posséder une pièce sécrétoire (*secretory protein* sur la figure 11) qui facilite le transport au travers des muqueuses et protège les IgA de la protéolyse.
- d'être produites par les plasmocytes sous-épithéliaux et de s'associer à la pièce sécrétoire seulement plus tard, lorsque les IgA passent dans les sécrétions.
- d'être présentes en grande quantité dans le sérum.

Nous allons beaucoup parler des IgA car généralement les éléments potentiellement antigéniques de l'environnement pénètrent par voie buccale ou respiratoire. Ils se trouvent donc en contact avec les IgA sécrétoires qui jouent un rôle important dans l'immunité locale. C'est pourquoi ces dernières sont un mécanisme de défense important contre les bactéries et virus.

2.4.3 Les Immunoglobulines G (IgG)

Ce sont des monomères présents uniformément dans les compartiments intra et extravasculaires (figure 11).

Elles font parties de la classe majoritaire lors de la réponse secondaire du système immunitaire.

Elles produisent également une immunité passive chez le fœtus. Ce sont les seules immunoglobulines à avoir un passage transplacentaire.

2.4.4 Les Immunoglobulines M (IgM)

Elles ont une structure monomérique lorsqu'elles sont liées aux lymphocytes B ou pentamérique, les monomères étant identiques reliés entre eux par la pièce J (figure 11).

L'IgM est la première à être produite par le fœtus.

Les IgM se trouvent principalement dans le compartiment intravasculaire.

Ces derniers sont majoritaires lors de la réponse primaire. Elles sont également des récepteurs antigéniques des lymphocytes B.

2.4.5 Les Immunoglobulines D (IgD)

Elles n'existent que sous la forme de monomères (figure 11) et représentent moins de 1% des immunoglobulines plasmatiques.

Elles se trouvent à la surface des lymphocytes B où elles ont pour rôle d'être des récepteurs de l'antigène.

2.4.6 Les Immunoglobulines E (IgE)

Ce sont des monomères à quatre domaines constants (figure 11).

On retrouve les IgE soit sous forme de traces dans le sérum ou fixées à la surface des mastocytes et des basophiles.

Elles se localisent au niveau de la peau, des muqueuses, des voies gastro-intestinales et respiratoires, des amygdales.

Elles ont un rôle dans l'immunité anti-parasitaire contre les helminthes, et dans les réactions d'hypersensibilité immédiate (allergies).

3. SPHERE ORL ET POUMON

3.1 Définitions

La sphère ORL, ou oto-rhino-laryngée, regroupe le nez, la bouche, la gorge (composée du pharynx et larynx) ainsi que les oreilles.

Le terme « URTI », qui reviendra fréquemment tout au long du sujet, désigne une infection des voies respiratoires supérieures. Les voies respiratoires supérieures regroupent le nez, les sinus, le pharynx ou le larynx.

URTI est l'acronyme anglais de « *Upper Respiratory Tract Infections* ». L'URTI peut évoquer notamment un rhume, une laryngite ou une sinusite.

3.2 Risques infectieux

Les voies aériennes et les poumons sont constamment exposés à des agents pathogènes et toxiques. Effectivement, la voie buccale et la voie respiratoire permettent l'entrée dans l'organisme de la plupart des éléments pouvant être antigéniques. 1 tonne de nutriments par an et 12 000 litres d'air par jour passent par ce carrefour oropharyngé. Pour autant, un citoyen est atteint, en moyenne, que d'une à six infections respiratoires des voies supérieures par an(9).

Cela laisse penser à l'existence d'un mécanisme de défense au niveau de l'organisme.

3.3 Mécanismes de défenses naturelles

Il existe un système de défense naturelle de l'organisme permettant ainsi la diminution du risque d'apparition d'infections.

3.3.1 Anatomie de la sphère ORL

Cette protection de l'organisme commence par l'anatomie de la sphère ORL. Elle joue un rôle essentiel de défense.

On distingue 4 niveaux de défenses au niveau de la sphère ORL.

Tout d'abord, elle permet la séparation des particules trop volumineuses avec d'autres particules plus petites en les empêchant de pénétrer dans l'organisme. C'est la première barrière de protection.

Deuxièmement, elle possède des muqueuses épithéliales très étanches ajoutées à la présence de cils dont les battements incessants permettent un second tri au niveau des fosses nasales et des bronches.

Troisièmement, le mucus et la salive constituent, là encore, une barrière aux passages d'antigènes susceptibles d'être pathogènes.

Enfin, la présence d'une flore microbienne joue également un rôle important empêchant le développement d'une flore pathogène.

3.3.2 Implication des cellules immunitaires

Associé à l'anatomie, le rôle des cellules de l'immunité permettent un niveau de défense renforcée.

Au niveau local, ces acteurs de l'immunité, présents entre l'air et les voies aériennes profondes, sont essentiels pour provoquer une réponse immunitaire à la suite de l'introduction d'un pathogène. Ces acteurs composés des lymphocytes, des cellules dendritiques, des macrophages, de l'épithélium bronchique et alvéolaire vont faire appel à l'intervention des polynucléaires éosinophiles et neutrophiles pour empêcher une éventuelle intrusion.

Ils vont également permettre de faire le tri entre les agents potentiellement dangereux et les agents inoffensifs afin d'éviter une réaction inflammatoire inutile et coûteuse en énergie.

La présence de l'IgA au niveau de la salive et des glandes séreuses, comme nous l'avons vu précédemment, permet une protection spécifique et adaptée à l'agression perçue.

2^{ème} partie : L'exercice modéré et le système immunitaire

Avant de commencer cette seconde partie, quelques définitions sont nécessaires afin de mieux comprendre la suite.

Un exercice modéré se définit comme étant un exercice divisé en 3 à 5 séances hebdomadaires de 30 à 60 minutes avec une intensité de 40 à 60% du volume d'oxygène maximum.

Le volume maximal d'oxygène ou VO₂max est le débit maximal d'oxygène, provenant des poumons, consommé lors d'un effort par les muscles et par unité de temps.

1. BENEFICES DU SPORT : GENERALITES

1.1 Les bienfaits du sport modéré

Le sport modéré réalisé en tant que loisir a de nombreux effets bénéfiques sur la santé :

1.1.1 Le sommeil

La qualité du sommeil est améliorée et le cycle du sommeil est plus régulier. Pour éviter d'exciter l'organisme, l'exercice doit être réalisé préférentiellement dans la journée plutôt que dans la soirée.

Le sport limite le stress ce qui est aussi en faveur d'un sommeil de meilleure qualité. Pratiquer une activité sportive, en particulier la course à pied, entraîne une sécrétion d'endorphine connue pour procurer une sensation de plaisir et bien-être. Elle apporte un réel bénéfice contre l'angoisse, l'anxiété, la dépression et donc permet un véritable sommeil réparateur.

1.1.2 L'aspect physique

Le sport permet de perdre du poids et de le maintenir stable par la suite. En effet, la pratique sportive est connue pour brûler des calories et augmenter la masse musculaire.

L'apparence physique étant de plus en plus importante aujourd'hui, le sport permet de gagner et garder confiance en soi.

Dans la même idée, en particulier chez les enfants, pratiquer une activité physique régulière améliore l'image de soi et évite l'ennui. Le sport diminue les risques de fumer ou de se droguer en prenant conscience de sa santé et améliore également les résultats scolaires.

1.1.3 L'aspect médical

De nombreux aspects positifs sont constatés sur la santé.

- Il facilite le transit et diminue les risques de constipation et de colopathie.
- Il diminue les risques d'ostéoporose en développant la masse osseuse en particulier chez les femmes ménopausées qui sont le plus touchées par ce phénomène.

Il réduit également les atteintes rhumatismales.

- Il a un effet positif sur le fonctionnement du cœur. Il permet une diminution des résistances s'opposant à l'éjection du sang ainsi qu'une dilatation des cavités cardiaques assurant l'éjection du sang oxygéné à partir du cœur. Un meilleur retour sanguin au cœur se fait aussi durant la course grâce à la contraction des muscles des membres inférieurs.
- C'est un véritable antidépresseur par sa production d'endorphine.
- Il prévient certains cancers. C'est le cas par exemple du cancer du côlon qui est deux fois moins fréquent chez les sportifs modérés.
- Le sport entraîne une diminution du risque d'apparition du diabète non insulino-dépendant et de l'insulino résistance.
- Pratiquer une activité physique régulière modérée permet de prolonger l'espérance de vie et de diminuer la mortalité (voir partie 4).

Suite à une étude de 15 ans, suivant plus de 55 000 adultes(11), des chercheurs des universités de l'Iowa et de Louisiane ont conclu que les personnes pratiquant une activité physique régulière, type course à pied, ont un risque de mortalité diminué de 30% par rapport aux sédentaires. Ils ont également 45% de risque en moins de mourir d'une maladie cardio-vasculaire.

Enfin, le point qui nous intéresse, il permet d'améliorer la réponse immunitaire. Par exemple, le sport modéré entraîne une meilleure circulation des substances qui permet de prévenir l'infection de plaies par exemple mais surtout une stimulation plus importante des lymphocytes, macrophages et immunoglobulines ce que nous détaillerons dans cette partie.

1.1.4 Quelques chiffres

La pratique sportive apporte donc des bénéfices à tout niveau de l'organisme ; aussi bien au niveau psychologique qu'au niveau cardiovasculaire en améliorant l'aspect physique, cible marketing aujourd'hui privilégiée. Cette affirmation connue et vérifiée depuis longtemps, est revendiquée dans la presse et les médias de plus en plus souvent ces dernières années afin de sensibiliser la population.

Pour aller plus loin, nous pouvons évoquer quelques chiffres révélateurs. Ils ont généralement plus d'impact que toutes les explications médicales ci-dessus afin de prendre conscience des réels bénéfices apportés :

- les coureurs vivent en moyenne 3 ans de plus que les sédentaires.
- les personnes, hommes ou femmes, physiquement actives ont 30% de risque en moins de décès comparées aux sujets inactifs physiquement.
- aux USA, plus de 10% des décès sont attribués à la sédentarité soit 1 décès sur 10.

Nous pouvons donc comprendre que sur le plan de la santé, l'inactivité physique est considérée comme un facteur de risque non négligeable.

1.2 Temps de sport idéal

De nombreuses recommandations au sujet du temps idéal de pratique physique en tant que loisir sont publiées.

1.2.1 Selon une étude de l'American College of cardiology

Selon une étude danoise parue dans *l'American College of cardiology* en février 2015(12), un adulte devrait pratiquer 2h30 de jogging par semaine, avec un rythme lent ou moyen, jusque 3 fois/semaine. Au-delà de 3 séances/semaine ou plus de 4h de course à pied/semaine les bienfaits du sport ne sont plus visibles. Au contraire, les effets seront plutôt néfastes pour l'organisme (voir partie 3 et 4).

D'après cette même étude, si ces recommandations sont respectées, l'espérance de vie est augmentée de 6.2 ans pour les hommes et 5.6 ans pour la femme. Même s'il est vrai que, de nos jours, trouver le temps de faire du sport n'est pas toujours facile ce n'est plus une excuse fiable : 5 à 10 minutes de course quotidienne suffisent à améliorer l'espérance de vie.

1.2.2 Selon l'Organisation Mondiale de la Santé

Selon l'OMS(13), pour les personnes âgées de plus de 18 ans, l'idéal serait de pratiquer au moins 150 min de sport d'endurance/semaine ou 75 minutes de pratique soutenue ou encore une alternance entre sport modéré et sport intense pour commencer. Pour plus de bénéfices, les sportifs peuvent augmenter la pratique sportive d'endurance modérée à 300 min/semaine et la pratique sportive soutenue à 150 min/semaine. Dans les 2 situations, un sport d'endurance doit être soutenu par période de 10 minutes minimum pour voir apparaître les premiers effets bénéfiques.

A cela, il faut ajouter, toujours selon l'OMS, des exercices de renforcement musculaire deux fois/semaine.

2. IMPACT DU SPORT MODERE

Après avoir parlé de l'impact du sport sur l'ensemble de l'organisme, nous allons à présent détailler son impact au niveau du système immunitaire.

2.1 Les leucocytes

Comme évoqué lors de la première partie les leucocytes sont composés des polynucléaires neutrophiles, des monocytes et des lymphocytes.

2.1.1 Les polynucléaires neutrophiles

Une augmentation de leur nombre apparait à la suite de l'exercice et perdure à la fin de celui-ci comme le montre le graphique de la figure 12.

En ce qui concerne l'activité des neutrophiles, leurs fonctions de chémotaxie, de phagocytose et l'explosion oxydative sont augmentées à la suite de l'exercice modéré ce qui apporte une amélioration des défenses à notre organisme.

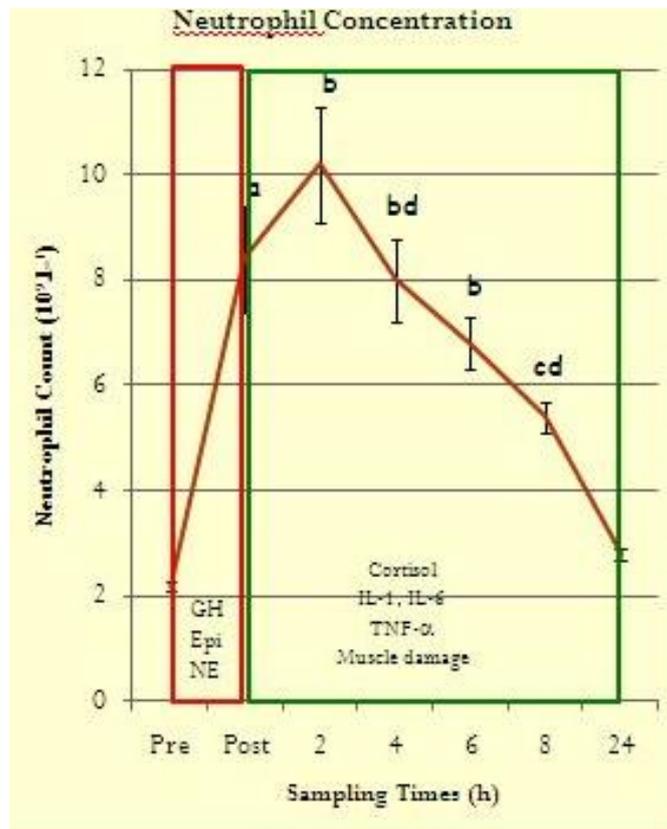


Figure 12 : évolution de la concentration des polynucléaires neutrophiles au cours de l'exercice(14).

Une augmentation de concentration a lieu au cours de l'exercice ainsi que pendant la période de récupération. On atteint ici la valeur maximale de polynucléaires neutrophiles 2 heures après la fin de l'exercice.

2.1.2 Les monocytes

Une seule phrase suffit à résumer l'impact sur les monocytes : leur nombre augmente lors de la pratique d'un exercice modéré.

2.1.3 Les lymphocytes

Les lymphocytes représentent une classe plus importante. Ils regroupent les lymphocytes T, les lymphocytes B, les lymphocytes NK et leur sous classe (comme vu dans la partie 1).

Concernant le nombre de lymphocytes, son taux augmente durant l'exercice. Contrairement aux polynucléaires neutrophiles, une diminution sera observée dès la fin d'un exercice modéré de longue durée. On parle de lymphopénie (figure 13).

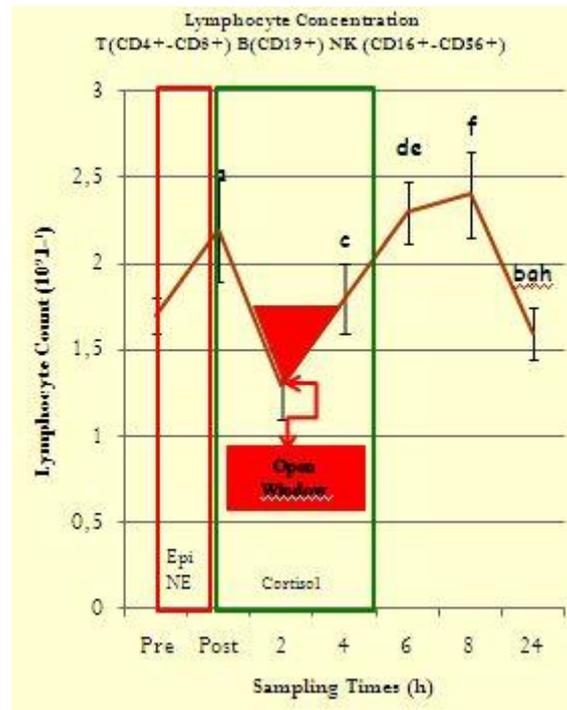


Figure 13 : augmentation des lymphocytes durant l'exercice physique puis diminution marquée dès la fin de l'exercice (14).

Si l'on pousse la recherche aux sous population lymphocytaires, nous remarquons très vite que la diminution, à la suite de l'exercice, concerne aussi bien les lymphocytes T CD4+, T CD8+, B CD19+ que les lymphocytes NK CD56+, NK CD16+ sur lesquels nous reviendrons plus en détail.

Les lymphocytes T :

A présent, si nous comparons les 2 sous populations de lymphocytes T CD8 et T CD4, nous constatons que le rapport TCD4 / TCD8 diminue, pouvant atteindre 30 à 60%. Cette diminution s'explique par l'augmentation plus importante des lymphocytes T CD8 par rapport aux lymphocytes T CD4.

La diminution des lymphocytes T s'expliquerait par un nombre de cellules recrutées matures en nombre limité avec une absence de cellule précurseur nouvellement formée.

Les lymphocytes B :

Les études faites sur la population des lymphocytes B sont moins précises. Certaines études concluent à une augmentation du nombre de lymphocytes B CD19+ lors d'un exercice physique. D'autres montrent que le pourcentage de cellules lymphocytaires B CD19+ n'est pas modifié suite à un exercice.

Les lymphocytes NK :

Nous pouvons terminer cette partie sur les lymphocytes en citant les cellules NK. Leur nombre augmente durant la pratique d'un exercice modéré.

La stimulation de l'IL-2 sur les cellules NK permet d'expliquer leur augmentation. Toutefois, si l'exercice se prolonge et devient long, le nombre et l'activité des cellules peut commencer à diminuer jusqu'à devenir inférieur aux valeurs pré exercice.

Prenons par exemple l'étude de Nieman et coll. publiée en 1990(15) portant sur des femmes légèrement obèses. Après 15 semaines d'entraînement modéré (45 min de marche rapide à 60% du VMA), l'activité cytotoxique des cellules NK augmente de 55%. Cette augmentation a lieu principalement lors des 6 premières semaines d'entraînement et tend à se stabiliser pour les 9 semaines suivantes. Une valeur seuil semble être atteinte. Par contre, au niveau du nombre de cellules, Nieman ne constate aucune augmentation significative du nombre de cellules NK.

L'augmentation des lymphocytes NK correspondrait donc à une amélioration de l'activité plutôt qu'à une augmentation du nombre de cellules à la suite d'un exercice modéré.

2.1.4 Les LAK

L'activité des LAK (lymphokine-activated killer), comme les cellules NK, sont stimulées par l'IL-2. Lors d'un exercice modéré l'activité des LAK serait augmentée. Cette amélioration d'activité, aussi bien des LAK que des cellules NK, sera bénéfique pour le système immunitaire : les LAK, comme nous l'avons vu dans la première partie, vont détruire les cellules tumorales et les cellules NK vont détruire quant à elles les cellules malades.

2.1.5 Activité modérée en continue

Jusqu'à présent, tous les changements du système immunitaire résultent de l'impact d'une seule séance d'exercice modéré. Si un sportif pratique 5 séances de façons rapprochées, son pourcentage de cellules NK, le nombre de polynucléaires et le nombre de lymphocytes seront augmentés après chaque séance.

2.2 Les cytokines

La majorité des études portant sur la variation des cytokines lors d'un exercice modéré sont beaucoup moins nombreuses que celles réalisées lors d'un sport intense.

C'est en 1992(16) que Smith et al. publient une étude portant sur deux groupes de sujets : l'un entraîné, l'autre non entraîné, servant de groupe témoins. Les sujets sont soumis à 1 heure de cyclisme à 60% de leur VO₂max. Les légères variations de cytokines observées avant et après l'exercice chez les deux groupes ne sont pas significativement différentes.

Une récente étude de Gomez-Banoy et al(17) parue il y a 4 mois (février 2016), compare l'évolution de sTNFR1, récepteur soluble du TNF (cytokine anti-inflammatoire), et de l'IL-1 β (cytokine pro-inflammatoire) lors d'un exercice modéré. Une augmentation de sTNFR1 est plus marquée pour le groupe des athlètes par rapport aux sédentaires. Par contre, aucune différence n'est observée pour la concentration de l'IL-1 β . La pratique d'un sport modéré pourrait donc avoir un effet anti-inflammatoire.

Concernant la concentration de l'IL-6, elle augmente progressivement avec la pratique de l'activité modérée. A la fin de l'exercice, la concentration de l'IL-6 retrouve sa valeur initiale en quelques minutes.

Lors d'un exercice physique modéré ou faible la voie Th1 est dominante par rapport à la Th2.

2.3 Les immunoglobulines et les infections respiratoires

2.3.1 Les immunoglobulines dans la globalité

Les derniers paramètres étudiés sont les immunoglobulines. Pour résumer, la pratique d'un sport modéré entraîne une baisse progressive des taux d'IgA, IgG et IgM. Les études les plus nombreuses sont celles portant sur la variation du taux d'IgA salivaires. La plus grande majorité des études ne mettent pas en évidence de modification du taux d'IgA à la suite d'un sport modéré. Il faut rester prudent car le calcul des IgA est complexe et peut fausser les résultats trouvés.

2.3.2 Calcul difficile des IgA

Le calcul de l'IgA se fait le plus souvent sur la salive pour la facilité de recueil. Or la composition de celle-ci est sous l'influence de différents facteurs tels que la nature du stimulus, le débit salivaire, le degré d'hydratation, les variations hormonales.

Différents auteurs ont tenté de trouver la méthode de calcul induisant le moins de variation pour se rapprocher au mieux de la concentration d'IgA. 3 méthodes majeures se sont dégagées :

- le calcul de la concentration d'IgA
- le rapport IgA/protéines
- la sécrétion d'IgA

↘ : Diminution ; → : pas de modification ; ↗ : augmentation

Paramètres	Concentration d'IgA	IgA/protéines	Sécrétion d'IgA
↘	9 (37,5 %)	7 (53,8 %)	10 (55,6 %)
→	10 (41,6 %)	6 (46,2 %)	6 (33,3 %)
↗	5 (20,9 %)	0	2 (11,1 %)
Nombre d'articles	24	13	18

Figure 14 : résultats d'articles publiés étudiant l'effet d'un exercice aigu sur les IgA salivaires exprimés soit en concentration d'IgA, soit avec le rapport IgA/protéines ou en sécrétion d'IgA (articles parus depuis 1990) (18).

Sur ce tableau, nous pouvons constater que les articles étudiant soit la concentration d'IgA, soit le rapport d'IgA/protéines, soit la sécrétion d'IgA n'aboutissent pas au même résultat.

Calcul de la concentration d'IgA

Les résultats exprimés en concentrations d'IgA sont les plus divergents : diminution dans 37,5% des cas, inchangées dans 41,6% des cas ou augmentation dans 20,9% des cas. Ces variations peuvent s'expliquer par un assèchement de la muqueuse buccale ou une diminution du débit salivaire et non à une réelle augmentation des IgA. Ce mode de prélèvement entraîne trop de variations, il ne doit pas être utilisé en première intention car il ne semble pas fiable.

Calcul du rapport d'IgA/protéines

Certains auteurs ont proposé de rapporter la concentration d'IgA avec celle des protéines (c'est le cas de Mackinnon et Hooper en 1994(19) et de Nieman et coll. en 2002(20)). Le problème est que la sécrétion salivaire de protéines est augmentée pendant l'exercice sans lien avec la variation du débit salivaire. C'est pourquoi la baisse du rapport suite à un exercice serait due à une augmentation de protéines plus qu'à une baisse réelle des IgA. C'est la raison pour laquelle, sur le tableau ci-dessus, le rapport IgA/protéines est diminuée dans 53.8% des cas et inchangé dans 46.2% des cas mais jamais diminué. Ce rapport ne semble donc pas non plus refléter la véritable variation de concentration des IgA.

Calcul de la sécrétion d'IgA salivaire

D'autres travaux ont mesuré la sécrétion d'IgA salivaire. Cette valeur prend en compte le débit salivaire qui peut être influencé par la méthode de recueil de la salive. Elle peut être recueillie par expectoration dans la majorité des cas, par une salive stimulée, par l'aspiration avec pipette ou avec des salivettes. Les résultats collectés avec les différents modes de recueil de la salive n'aboutissent pas à la même conclusion. Là encore, le calcul de l'IgA ne semble pas fiable.

Les résultats concernant le taux d'IgA restent donc encore aujourd'hui discordants. D'autant plus que très souvent, les résultats trouvés ne précisent pas toujours la méthode de prélèvement utilisée. Ajoutée à la grande diversité des protocoles, l'interprétation des résultats et la mise en commun des différentes études est difficile.

2.3.3 Les immunoglobulines A salivaires

Malgré ces problèmes de calcul des IgA, plusieurs expériences (McDowell et coll. en 1991(21), Mackinnon et Hooper en 1994(19), Reid et coll en 2001(22)) ont toutes abouties à la conclusion que des exercices de 15 à 45 minutes avec une intensité de 30 à 80% de VO₂ max n'entraînent pas de modification importante sur les IgA salivaires.

Au contraire, des exercices intermittents maximaux, brefs, comme 3 fois 30 secondes d'ergomètre avec 3 min de récupération (Fahlman et coll en 2001(23)) ou 5 fois 1 minute de cycloergomètre avec 5 min de repos entre chaque cycle (Mackinnon et Jenkins en 1993(24)) s'accompagnent d'une diminution de près de 50% d'IgA à la fin de l'exercice (nous en parlerons plus en détail dans la partie suivante sur le sport intensif).

2.3.4 Les infections respiratoires

Plusieurs études valident l'hypothèse selon laquelle l'exercice modéré exercerait un effet favorable sur l'incidence des infections respiratoires.

En effet, en 1993(25), Nieman et al. mettent en évidence l'impact bénéfique d'une activité sportive modérée sur l'incidence des infections respiratoires chez des personnes âgées. Sont sélectionnées comme personne âgée pour l'expérience toute personne ayant entre 67 et 85 ans qu'elle soit entraînée (E) ou non (S pour sédentaire) ou encore sédentaire entraînée (SE). Un groupe SE se définit, selon Nieman, par un groupe sédentaire qui, au cours de 12 semaines, effectue 30 à 40 min de marche 5 fois/semaine. Nieman et al. constatent que pour le groupe E, il y a 8% de personnes atteintes par des symptômes d'URTI résultat inférieur par rapport au groupe SE (21% de sujets atteints) et par rapport au groupe S (50% de sujets atteints).

Autre point, l'étude étant réalisée au mois de septembre/octobre/novembre (en hiver), la pratique sportive pourrait être responsable d'une protection contre les infections nombreuses durant cette période de l'année.

5 ans plus tard, en 1998, Nieman et coll.(26) font à nouveau une étude, cette fois-ci sur un groupe de 91 femmes obèses soumises pendant 12 semaines à un entraînement de 45 minutes de marche 5 fois par semaine. A l'issue de ces 12 semaines, les sujets ayant suivi l'entraînement n'ont eu que 5,6 jours d'infections respiratoires contre 9,4 jours pour les sujets témoins non entraînés. Cette étude va donc dans le même sens que la précédente.

La pratique d'un sport modéré permettrait donc de protéger l'organisme contre l'apparition d'infections respiratoires que le sujet soit sportif ou non.

2.4 Hormones de stress, cortisol et catécholamines

Une légère augmentation des hormones de stress, cortisol et catécholamines, lors d'un exercice modéré permet de réduire l'inflammation et améliore la réponse immunitaire.

3 PRATIQUE LORS D'UN ETAT INFECTIEUX

3.1 Quelques chiffres

Avant de commencer cette partie, il est important de savoir qu'un adulte est touché en moyenne par 1 à 3 infections ORL par an dont 40% sont engendrés par les rhinovirus.

Les infections ORL sont donc fréquentes et heureusement majoritairement bénignes. Le plus souvent, elles guérissent spontanément.

Quant aux rhinovirus, il s'agit d'une espèce de virus appartenant à la famille des picornavirus. Ils sont à l'origine d'infections virales telles que le rhume ou la rhinite.

3.2 Etat infectieux provoqué

Pour en revenir au principal sujet de cette partie, à savoir l'impact du sport sur un état infectieux, Weidner et al. en 1998(27) ont fait appel à 50 sujets. Sur ces personnes, ils vont inoculer la souche virale rhinovirus 16 pendant 2 jours consécutifs. A l'issue de ces 2 jours, ils séparent les 50 personnes en 2 groupes : un groupe de 34 sujets jeunes (18-29 ans) moyennement actifs contraints à 40 minutes d'exercice à 70% de la fréquence cardiaque 1 jour sur 2 pendant 10 jours ; et un groupe de 16 personnes témoins d'âge et de condition physique similaire. A la fin de ces 10 jours, l'intensité des symptômes des deux groupes s'est avérée identique. La pratique d'un exercice modéré chez des sujets porteur du rhinovirus ne modifierait donc pas la gravité ni la durée de la maladie.

3.3 Etat infectieux naturel non provoqué

Pour aller plus loin, en 2003, Weidner et Schurr(28), font une expérience similaire mais cette fois-ci chez des sujets sédentaires. Ils sont naturellement atteints par des infections des voies respiratoires supérieures (donc non provoquées comme c'est le cas pour l'asthme ou le rhume des foies), diagnostiqué par un médecin, et afébrile. Ils ont abouti au même résultat que le précédent : l'entraînement modéré n'altère ni la sévérité, ni la durée d'une infection ici naturellement acquise.

3^{ème} partie : L'exercice intensif et le système immunitaire

On parle d'exercice intensif pour toute activité physique qui dure plus de 2 heures, avec un VO2 max supérieure à 60% et pratiquée plus de 3 fois/semaine.

1. RISQUES DE LA PRATIQUE SPORTIVE : GENERALITES

1.1 Les méfaits du sport intensif

Contrairement à un exercice modéré, un entraînement intense provoque différentes conséquences néfastes pour l'organisme à plusieurs niveaux.

1.1.1 L'aspect psychologique

La pratique d'une activité sportive intense, notamment en compétition, entraîne une diminution durable de la performance physique. Cette baisse des résultats peut s'expliquer par une fatigue du sportif due aux entraînements intenses et répétés associée à une montée de stress.

Le sportif peut être amené à faire des crises de panique voir même de dépression en cas de stress trop important.

De plus, comme nous l'avons vu dans la deuxième partie, la pratique d'une activité sportive entraîne la sécrétion d'endorphine générant une sensation de plaisir et de bien-être. Il faut faire attention car si le sport devient intense cette sensation euphorisante peut devenir obsessionnelle. Elle va jusqu'à créer une dépendance comme une drogue.

1.1.2 L'aspect médical

L'augmentation de la sécrétion d'endorphine entraîne d'autres conséquences au niveau médical.

- Elle provoque une fragilisation au niveau du cerveau responsable de vertiges, nausées, vomissements, confusions, nervosités....
- Un entraînement sportif intense peut être à l'origine de l'apparition de blessures. Celles-ci peuvent aller d'une simple crampe à des courbatures (ne présentant pas de lésions) jusqu'à une entorse ou une tendinite (présentant des lésions anatomiques).
- Un appauvrissement sanguin est possible, pour la course à pied notamment. Chaque foulée répétée provoque des microtraumatismes musculaires et articulaires. Ces microtraumatismes détruisent les hématies accentuant les risques d'anémie.

Le sang, se dirigeant en priorité vers les muscles lors d'un exercice physique intense délaissant le tube digestif, entraîne des douleurs, des troubles digestifs.

- Une oxygénation trop importante peut apparaître, responsable de l'accélération de la vieillesse et de conséquences néfastes sur l'ADN de l'athlète.

- Suite à un surentrainement, les sportifs peuvent être victimes de crises hypertensives. L'hypertension peut devenir permanente si les sportifs suivent un entraînement trop intense.
- Le point le plus inattendu est le risque de mort subite chez des sportifs qui semblent être en bonne santé. Ce risque touche principalement les trentenaires. Elle est due à un problème cardiaque inconnu du sportif.
- Pour terminer avec le point qui nous intéresse le plus, le sport intense modifie et atténue les défenses immunitaires. Une immunodépression transitoire est créée, engendrant une période de vulnérabilité immunologique plus importante et responsable d'un plus grand nombre d'infections.

1.1.3 Quelques chiffres

Les sujets participant à des courses à pied intensives en compétition, en vélo ou en natation ont cinq fois plus de risques d'être atteint par une fibrillation auriculaire (trouble du rythme cardiaque).

Chaque année, environ 1500 sportifs en bonne santé sont victimes de mort subite lors d'un effort intense.

1.1.4 Conseils

Pour ne pas tomber dans la pratique excessive du sport et éviter ainsi toutes conséquences négatives, une bonne alimentation et hydratation, du matériel adapté, un suivi médical et un encadrement compétent (dont fait partie le pharmacien d'officine) sont indispensables à la progression et au bien-être du sportif (figure 15).



Figure 15 : schéma résumant les conseils pour une bonne pratique sportive(29).

2. IMPACT DU SPORT INTENSE

Comme le sport modéré, la pratique d'un exercice intense engendre des modifications sur le système immunitaire dont les conséquences seront plus importantes.

2.1 Les leucocytes

Dans un premier temps, une leucocytose, augmentation du nombre de leucocytes, apparaît. Elle a lieu au niveau de la circulation sanguine (recrutement des leucocytes dans les vaisseaux de la petite circulation) mais également au niveau des tissus lésés. Elle apparaît dans les 45 premières minutes d'activité et peut se poursuivre jusqu'à 5 jours après la fin de l'exercice.

Pour détailler plus précisément les leucocytes, nous allons parler de chaque sous classe.

2.1.1 Les polynucléaires neutrophiles

Variation du nombre de neutrophiles :

Comme une leucocytose apparaît, il est logique de voir apparaître une augmentation des neutrophiles suite à une épreuve sportive intensive. Il s'agit de la neutrophilie. Elle est observée immédiatement après le début de l'activité physique et persiste plusieurs heures après la fin de celle-ci.

La neutrophilie est plus ou moins importante suivant la vitesse du flux sanguin, les forces de cisaillement appliquées sur les parois artérielles provoquées par l'exercice et est également fonction de la concentration du cortisol et des catécholamines.

Variations de l'activité des neutrophiles :

En 1995, Pyne et al.(30) se concentrent sur l'évolution de l'activité oxydative des neutrophiles. Un programme de formation intense de 12 semaines est imposé à 12 nageurs de niveau national. L'ensemble des résultats aboutissent à la conclusion que les nageurs, après la pratique sportive intensive, ont une activité oxydative des neutrophiles nettement inférieure par rapport à 11 sujets sédentaires témoins. Pendant la pratique sportive, les nageurs ont l'activité oxydative des neutrophiles totalement supprimée.

Nous pourrions donc penser que ces conséquences sont responsables de l'apparition d'infections ce qui n'est pas le cas. Malgré cette suppression ou cette diminution de l'activité oxydative, il n'y a pas de différence significative d'infections respiratoires auto déclarées entre les deux groupes étudiés.

L'exercice intense est responsable de la diminution de certaines fonctions des neutrophiles, pendant parfois plus de 24h, comme pour l'activité oxydative mais également de la phagocytose. Pour expliquer cette baisse d'activité phagocytaire, il est possible qu'elle soit due à une diminution de l'activité des neutrophiles eux-mêmes, soit au recrutement de neutrophiles dont l'activité phagocytaire est moins efficace.

Néanmoins, la chimiotaxie et la dégranulation des neutrophiles ne sont pas affectées.

2.1.2 Les monocytes

Le nombre de monocytes augmente lors de la pratique d'un exercice intense. Les 2 à 3 jours suivant la fin de l'exercice, il y a une diminution de leur nombre. Cette baisse s'explique par une migration hors de la circulation sanguine.

Le nombre de monocyte étant augmenté qu'en est-il de son activité ?

La mise en évidence de l'augmentation de l'expression de la molécule d'adhésion ICAM-1 laisse penser à une amélioration de son activité phagocytaire.

2.1.3 Les lymphocytes

Nous terminons la partie sur les leucocytes en abordant la grande famille des lymphocytes.

Les lymphocytes T :

Concernant les lymphocytes T, les résultats ne vont pas tous dans le même sens. Pour certains auteurs, il n'y aurait pas de modification suite à une activité physique intense. Pour d'autres auteurs une lymphopénie est constatée à la suite de longue course chez des sportifs entraînés. La diminution des fonctions des lymphocytes T, suite à une course intensive, est parallèle à la chute de leur concentration dans le sang.

Cette affirmation est confirmée par l'étude de Prieto-Hinojosa et al. datée de 2014(31) qui constatent une réduction du nombre des lymphocytes T naïfs, en particulier des cellules T CD4.

De même, 1h à 3h30 après un exercice de 45 min à 80% de la VO₂ max, le nombre de lymphocytes diminue. C'est ce qu'a constaté Nieman et al. en 1994(32). Cette lymphopénie serait principalement due à la diminution du nombre de lymphocytes T CD8 et NK à la suite de l'effort intense.

En 2012, Witard et al. (33) tombent en accord avec cette dernière affirmation. Il met en évidence, chez des cyclistes, qu'un exercice intense porte atteinte à la mobilisation et la sortie des lymphocytes T CD8 du compartiment sanguin.

Dans tous les cas, ces modifications laissent penser à un vieillissement prématuré des lymphocytes T de l'immunité. La prolongation de l'exercice pourrait entraîner des conséquences néfastes pour la santé des athlètes.

Les lymphocytes B :

Les différentes études réalisées s'accordent en observant une augmentation des lymphocytes B consécutive à une activité physique intense.

C'est ce que confirment Tomasi et al. en 1982(34), à la suite d'une compétition de 50 km pour les hommes et 20 km chez les femmes de ski de fond, le pourcentage de lymphocytes B a significativement augmenté.

Selon Prieto-Hinojosa, la concentration des lymphocytes B mémoires est, elle aussi, augmentée.

Les cellules NK :

Enfin, pour terminer avec les lymphocytes, les cellules NK ont leur nombre et leur activité diminués à la suite d'un sport intense. Cette dépression reste transitoire. Quelques heures après la fin de l'exercice, les cellules NK retrouvent leur taux initial. Le seul moment où le nombre et l'activité restent diminués plus de 7 jours est dans le cas d'un exercice mené jusqu'à épuisement. Nous le détaillerons dans la partie suivante.

En 1988, Pederson et al.(35) constatent une augmentation de l'activité des cellules NK pendant 1h de vélo à 80% de la VO2 max. 2 heures après la fin de l'exercice, l'activité de ces cellules chute pour retrouver son niveau pré exercice dans les 24h. Selon ces auteurs, ce sont les lymphocytes NK avec une réponse élevée à l'IL-2 qui seront recrutés.

Une autre étude est réalisée en 1995 par Gleeson et al(36). Elle est menée en accord avec le consentement de l'AIS (Australian Institute of Sport). 26 nageurs professionnels (15 hommes et 11 femmes) font 20 à 25 heures de natation et 5 heures d'entraînement hors de l'eau par semaine pour préparer les championnats du monde. Un groupe de 12 personnes composées de 7 hommes et 5 femmes représentent les témoins. Ils ont une activité modérée limitée à un maximum de 4 heures/semaine. L'expérience a lieu d'avril à octobre. Après 7 mois d'entraînement, le nombre de cellules NK diminue fortement (de 57%) chez les nageurs professionnels mais ne diminue pas chez les sujets témoins. Le nombre de cellules NK retrouve le même niveau qu'avant l'exercice 24 heures après la fin de celui-ci.

Dans le cas de notre étude, la suppression du nombre de cellules NK est prolongée en raison d'enchaînement d'exercices avec peu de temps de récupération. Elle rend ainsi l'athlète plus sensible aux infections virales.

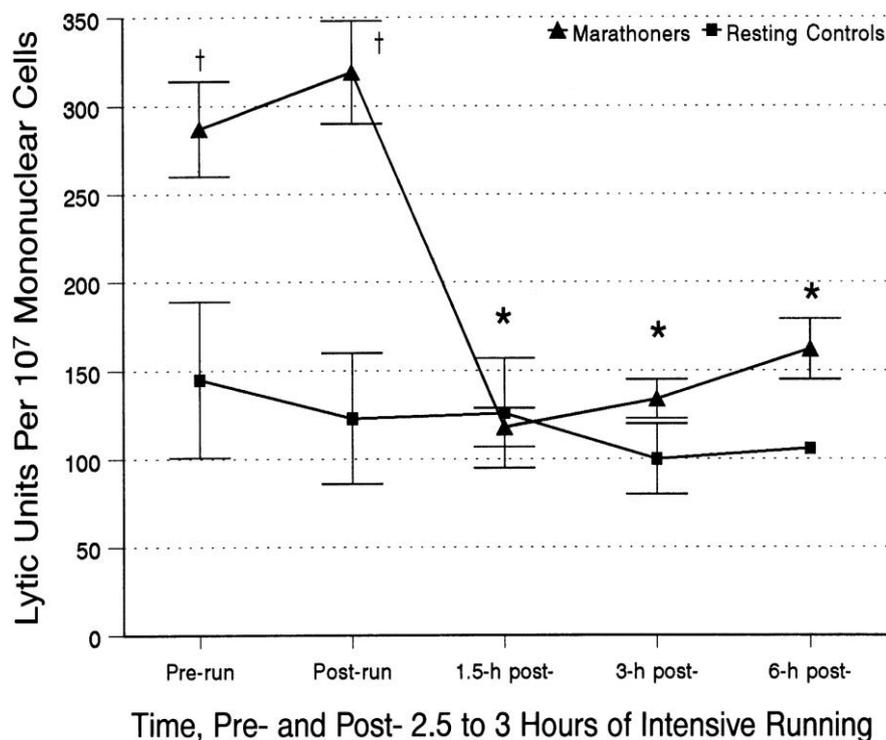


Figure 16 : graphique représentant la variation d'activité des cellules NK suite à une course à pied intensive chez 62 marathonniens et chez 10 sujets témoins non athlétiques (37).

Pour conclure cette partie sur les cellules NK, nous parlerons de l'étude de Nieman illustrée par ce graphique 16.

Avant un marathon, l'activité des cellules NK est significativement plus élevée chez les marathoniens comparés aux témoins. Au contraire, à la suite de la course, l'activité des cellules NK est diminuée de 40 à 60% pour les marathoniens pendant au moins 6h contrairement aux témoins dont l'activité des cellules NK n'est que légèrement atteinte.

Cette baisse d'activité des lymphocytes NK pourrait être liée à la redistribution des lymphocytes NK du compartiment sanguin vers les tissus. La diminution de l'activité des cellules NK dans le compartiment équivalut à la baisse du nombre de cellules NK ce qui implique que chaque cellule NK conserve sa fonction normale. Le lieu où les cellules NK vont n'a pas été encore déterminé. Cela ne reste encore que des suppositions.

2.1.4 Résumé des leucocytes

En conclusion de cette sous partie, le graphique résume l'impact du sport sur les leucocytes :

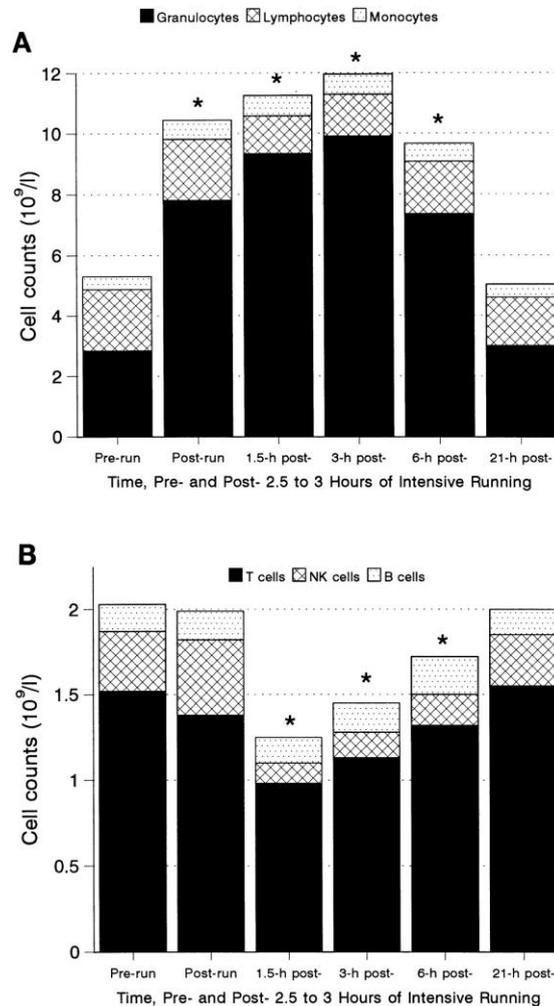


Figure 17 : ces graphiques représentent l'impact de 2h30/3h de course à pied intensive sur le nombre de granulocytes, de monocytes, de lymphocytes, de cellules T, NK et B. 6 mesures sont effectuées : avant, juste après, 1h30, 3h, 6h et 21h après la pratique sportive (37).

Comme le montre la figure 17, un pic du nombre de globules blancs dans le sang apparaît 3h après la course et le retour au taux normal se fait le jour suivant. Le nombre de granulocytes et de monocytes augmente fortement respectivement de 205% et 60% à la suite de la course. 40% des lymphocytes sortent du compartiment sanguin. Sur le graphique B qui détaille les différents types de lymphocytes, nous constatons que la diminution des lymphocytes dure jusqu'à 1h30 après la fin de la course. Cette diminution concerne les cellules T et NK mais pas les cellules B.

2.2 Les cytokines

2.2.1 L'interleukine 6 (IL-6)

Pour parler des interleukines, sujet complexe, nous allons suivre l'étude faite par Ostrowski et al. de 1998(38). 10 athlètes masculins âgés de 23 à 47 ans doivent courir à 75% de leur VO₂ max, pendant 2h30, sur tapis roulant incliné à 2.5%. Les résultats ont montré une augmentation marquée de l'IL-6 mise en évidence après seulement 30 minutes de course. A la fin de l'exercice, elle est 25 fois supérieure à sa valeur pré exercice puis diminue lentement : après 6 heures de repos, son taux est encore 6 fois supérieur à la valeur initiale (voir la figure 18).

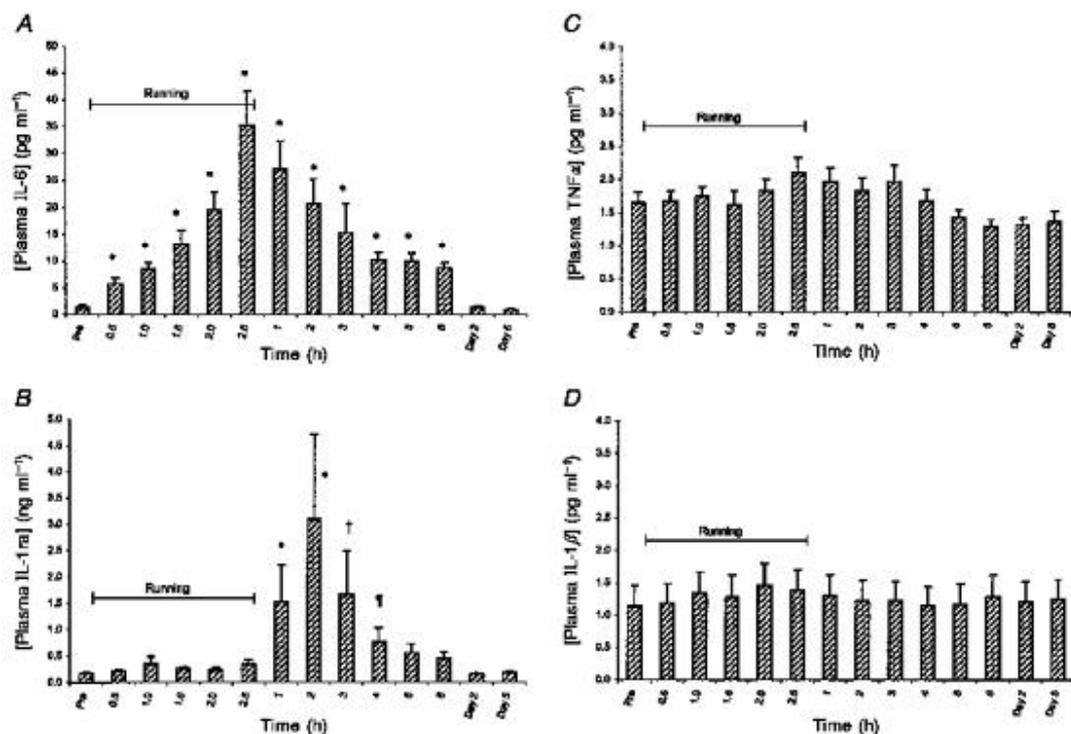


Figure 18 : graphique représentant l'évolution de la concentration de l'IL-6, du TNF- α , de l'IL-1ra et de l'IL-1 β pendant et suite à 2h30 de course sur tapis roulant. Les mesures sont prises toutes les 30 min pendant la course puis toutes les heures pendant les 6 heures qui suivent la fin de la course puis 1 mesure à J2 et l'autre à J3(38).

L'augmentation de l'IL-6 pourrait être due à l'adrénaline. En effet, en 1994, DeRijk et al(39) ont démontré que la perfusion d'adrénaline chez le rat est responsable d'une augmentation de l'IL-6. Cependant, l'adrénaline n'est sûrement pas le seul facteur intervenant. A l'heure actuelle, les études ne permettent pas d'expliquer clairement cette augmentation. De plus, l'augmentation de l'IL-6 est plus ou moins importante en fonction du type d'activité réalisée et de sa durée.

2.2.2 L'IL-1ra

Sachant que l'IL-6 entraîne une augmentation d'IL-1ra et d'IL-10, il serait logique de voir apparaître une augmentation de l'IL-1ra suivant l'augmentation de l'IL-6. Or comme le montre le graphique, l'IL-1ra a une concentration stable pendant les 2h30 d'exercice. Dès la fin de l'exercice, sa concentration augmente rapidement pour atteindre son taux maximum 2 heures après l'exercice. Elle est multipliée par 18 par rapport à la valeur pré exercice. Puis, sa concentration diminue assez rapidement.

L'IL-1ra sera donc produit directement par l'IL-6 mais également indirectement : l'IL-6 et l'IL-4 stimulent les monocytes et macrophages qui à leur tour vont produire l'IL-1ra. Cette dernière va, comme nous l'avons vu dans la partie sur les cytokines, inhiber les effets de l'IL-1.

2.2.3 Le TNF- α

L'augmentation du TNF- α est légère et apparait en fin de course comparée aux cytokines précédentes (25% d'augmentation). 3 heures après la fin de la course son taux diminue progressivement jusqu'à atteindre des valeurs inférieures à celle pré exercice (figure 18).

2.2.4 L'IL-1 β

Enfin, l'IL-1 β ne montre pas de variation avant pendant ni après la course (figure 18). Il est possible que l'IL-1 β ne soit pas détectée puisqu'elle se lierait rapidement à son récepteur non détectable par le dosage ELISA. Cela expliquerait la présence d'ARNm de l'IL-1 β dans le muscle squelettique après un exercice intense (figure 19).

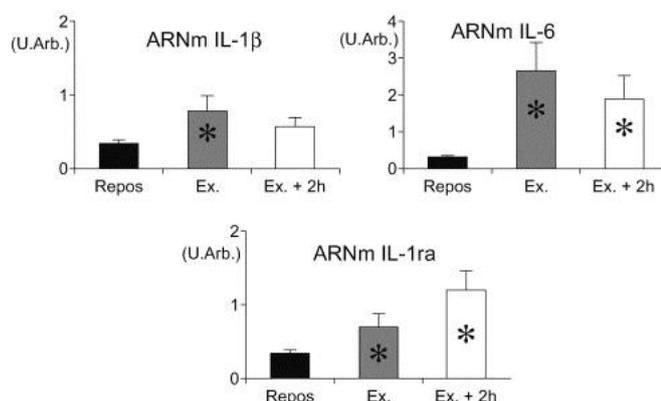


Figure 19 : sur ce schéma, nous observons une augmentation de la transcription des gènes codant pour les cytokines pro et anti-inflammatoires dans le muscle squelettique à l'arrêt d'un exercice sur tapis roulant (Ex.) et deux heures après (Ex + 2h). Nous pouvons constater la présence d'ARNm de l'IL-6 qui augmente dans le muscle squelettique ce qui prouve que l'IL-6 est produite localement. De même, l'ARNm de l'IL-1 β et de l'IL-1ra augmente à la suite de l'exercice excentrique(40).

2.2.5 Explications

Au vu de la forte augmentation de l'IL-6, nous pouvons supposer que sa sécrétion soit en lien avec une lésion musculaire suite à la pratique de l'exercice. C'est pourquoi, Ostrowski(38), toujours dans cette même étude, s'intéresse à la créatine kinase. Cette enzyme est libérée dans le sang lors de lésions tissulaires avec lyse cellulaire.

Comme, le montre le graphique 20 ci-dessus, sa concentration est augmentée après la fin de la course sur tapis et commence à diminuer au bout du 2^{ème} jour.

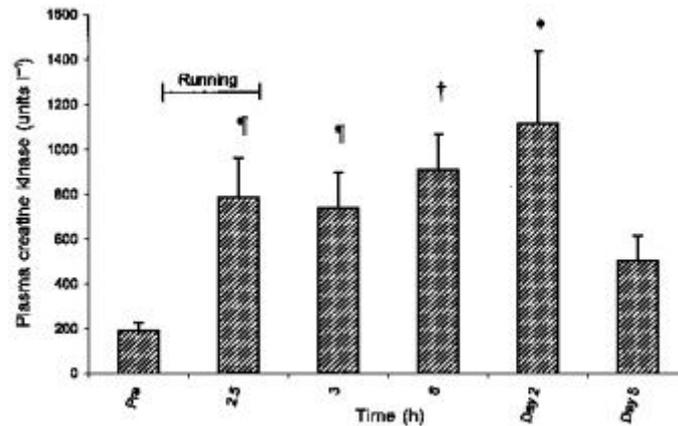


Figure 20 : évolution de la concentration plasmatique de la créatine kinase avant et après 2h30 d'exercice sur tapis roulant(38).

De plus, il retrouve des niveaux d'ARNm de l'IL-6 dans des biopsies musculaires chez des marathoniens, résultat retrouvé sur la figure 19.

Il est important de savoir que l'augmentation d'IL-6, lors d'un exercice intense, entraîne une augmentation du cortisol plasmatique sans augmentation d'autres hormones de stress (glucagon, adrénaline et noradrénaline) qui auront des conséquences non négligeables comme nous le verrons dans la sous partie sur le cortisol.

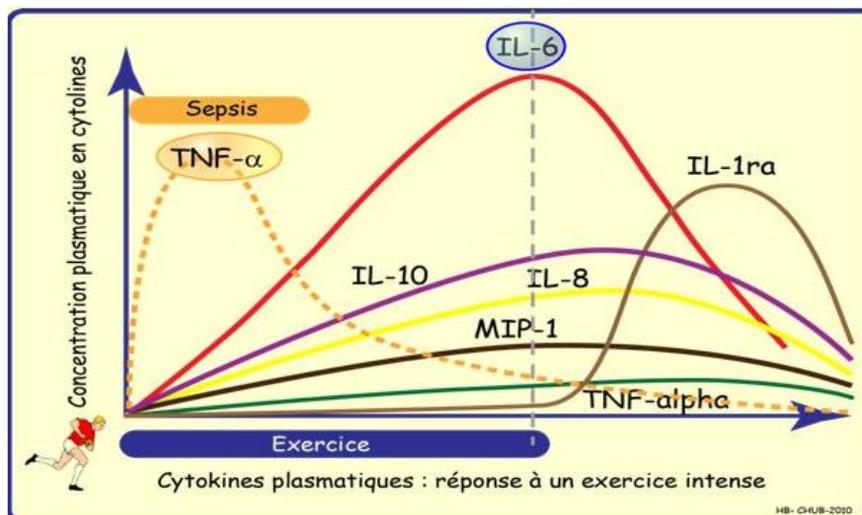


Figure 21 : mise en évidence de l'augmentation de la concentration des différentes cytokines en réponse à un exercice intense(14).

Cette figure résume l'impact d'une activité physique intense sur les cytokines. La sécrétion séquentielle des différentes cytokines sont semblables à celle lors d'un sepsis (voir figure 21).

Pour être un peu plus précis dans les chiffres, Nieman, en 2003(41), a montré qu'à la suite d'un ultra marathon (90km), l'IL-6 est multipliée par 50.2, l'IL-10 par 9, l'IL-1ra par 6.1 et l'IL-1 β est multipliée par 2 par rapport au niveau pré course.

Comme vu dans la première partie, l'IL-6 favorise la production des cytokines de la voie Th2. Etant donné l'augmentation de la production de l'IL-6 lors d'une activité intense, la voie Th2 risque d'être amplifiée. Petit rappel : la voie Th2 favorise la protection contre les agents bactériens et réduit l'incidence et la symptomatologie des maladies auto-immunes.

Au contraire, la voie Th1 est réprimée par l'IL-4 et IL-10. Or l'IL-10 voit sa concentration augmentée, d'après l'étude de Nieman. Le nombre de cellules Th1 va donc diminuer.

Ce phénomène sera favorisé par le cortisol et l'adrénaline. La voie Th1, principalement observée lors des exercices physiques de faible intensité, favorise la protection contre les pathogènes intracellulaires tels que les virus et accroît l'hypersensibilité de type retardée.

2.3 Les immunoglobulines et les infections respiratoires

2.3.1 Les immunoglobulines dans la globalité

Nous reprenons l'étude faite sur les nageurs professionnels de Gleeson de 1995(36) (voir sous partie sur les lymphocytes NK) en se concentrant cette fois-ci sur le taux immunoglobulines IgA, IgG et IgM. Afin d'éliminer une variabilité des résultats (due au débit salivaire ou à la déshydratation par exemple), les échantillons de salive ont été prélevés au même moment chaque mois, au moins 1 heure post prandiale, sans stimulation et avec un minimum de 24h après l'arrêt d'exercice. La concentration des 3 immunoglobulines diminue chez les athlètes contrairement aux témoins dont la concentration ne change pas. En effet, la concentration d'IgA, IgG et IgM plus élevée chez les athlètes que pour les témoins avant l'exercice se retrouve au même niveau à la fin de l'exercice intense pour les deux groupes.

Une hypothèse énoncée dans l'étude serait que la sécrétion d'IgM pourrait avoir lieu pour compenser la diminution d'IgA salivaires et que le défaut de compensation d'IgM augmenterait la sensibilité des infections respiratoires chez les athlètes d'élite.

Une fois encore, les résultats ne vont pas tous dans le même sens. Mackinnon et al.(42) observent, suite à 30 min de kayak, une diminution des concentrations d'IgA comme précédemment mais les concentrations d'IgM et d'IgG ne changent pas. Il y aurait un effet spécifique sur les IgA.

2.3.2 Les immunoglobulines A

En 2005, Tiollier et al. (45) réalisent une étude assez complète dans le but d'examiner les effets de situations physiques et stressantes sur le système immunitaire (en particulier sur les immunoglobulines A salivaires), sur l'incidence des infections au niveau du tractus respiratoires supérieures, sur le cortisol (sur laquelle nous reviendrons dans la sous partie cortisol) et étudient l'impact d'une supplémentation en probiotiques (sur laquelle nous reviendrons dans la dernière partie).

Pour cela, 21 militaires, de sexe masculin et âgés en moyenne de 21 ans, sont sélectionnés pour faire un stage Commando du Centre National d'Entraînement de Mont-Louis. Ce stage se divise en 3 parties : 3 semaines d'entraînement et formation suivies de 5 jours de raid (2500-3500 m, via des chambres hypoxiques) et de 18 jours de récupération.

Des échantillons salivaires sont prélevés 4 fois au cours de l'étude toujours à la même heure, à savoir à 8h du matin afin de limiter les éventuelles variations. Le premier prélèvement a lieu avant de commencer l'entraînement commando, le second le matin suivant les 3 semaines de formation, le troisième après les 5 jours de combat et le dernier après la semaine de récupération. Sur ces échantillons sont mesurés la concentration d'immunoglobuline A et de cortisol. Les symptômes des URTI sont enregistrés durant l'étude par une équipe médicale.

Après les 3 semaines de formation, la concentration d'IgA n'a pas été beaucoup modifiée : elle passe de 120mg/L à 113 mg/L. Elle est réduite après les 5 jours de raid. Elle passe de 120 mg/L à 71 mg/L. Après une semaine de formation, les concentrations sont stabilisées à celles du début de l'expérience. En effet, à la fin de la période de récupération, sa concentration est de 108 mg/L.

Si nous ne nous concentrons que sur les immunoglobulines A salivaires, plusieurs autres études sont en accord avec celle de Tioller et al. C'est cas de Novas et al. en 2003(44) qui ont noté la baisse des IgA salivaires après une heure de tennis ; Mackinnon et al. en 1993(42) ont fait la même constatation après 30 min de kayak, comme nous l'avons cité précédemment, ainsi que Nieman et al. en 2002(20) chez des marathoniens. Tous ont vu leurs IgA salivaires diminuer suite à un exercice intense et aigu.

Tomasi et (34) constatent, dans une publication parue en 1982, un taux d'IgA salivaires, chez des skieurs de fond avant une course, inférieur à celui des sujets témoins. Une réduction supplémentaire du taux est observée à la fin de la course chez les skieurs de fond. La condition physique de l'individu conditionne donc son taux d'immunoglobulines.

Contrairement aux résultats précédents, chez des joueurs de basket, on observerait plutôt une élévation de ces anticorps. En effet, Tharp en 1991(45) a constaté une augmentation des IgA salivaires après un entraînement de basket-ball chez des athlètes de 16/18 ans.

La variation du taux d'IgA serait donc fonction du type d'activité pratiquée. Toutefois, cela ne reste qu'une supposition car rien n'a encore été prouvé. Il ne faut pas oublier de prendre en compte la difficulté de mesure des IgA comme nous l'avons expliqué dans la seconde partie.

A la suite de l'activité physique intense, les IgA salivaires retrouvent leurs valeurs initiales dans les heures suivant l'arrêt de l'activité. Le délai varie en fonction du sport réalisé : 30 min pour une course sur tapis d'après Reid et al. en 2001(22), 1h30 après un marathon d'après Nieman et al. en 2002(20) et jusqu'à 4h après un exercice sur ergocycle de 2h d'après Krzywkowski et al. en 2001(46).

Autre point intéressant au sujet des IgA : il semblerait que les concentrations salivaires d'IgA et l'infection à Epstein Baar Virus soient liées. EBV est le virus d'Epstein Barr appartenant à la famille des herpès virus humain. Gleeson et al(47), en 2002, cherchent à comprendre le lien qui pourrait exister entre l'excrétion du virus EBV latent dans la salive avec les infections des voies respiratoires supérieures et la variation des concentrations des IgA.

Pour cela, 14 nageurs d'élite sont soumis à 30 jours de formation intensive. 11 des 14 nageurs sont détectés séropositifs pour EBV avant le début de la formation. Des symptômes d'infections respiratoires sont signalés pour plus de 50% de ces 11 nageurs. Au contraire, aucun des nageurs détectés séronégatifs pour EBV ne sont touchés par des symptômes d'URTI.

De plus, Gleeson et al. ont constaté de faibles valeurs salivaires d'IgA salivaires précédant l'apparition biologique de l'ADN EBV. Au contraire, ils observent des valeurs élevées d'IgA lors de la réactivation

sérologique de l'infection EBV. Le faible laps de temps nécessaire d'apparition de l'ADN de l'EBV par rapport aux symptômes infectieux suggère une expression virale latente de l'EBV pouvant être un facteur de déclenchement d'URTI. La concentration faible d'IgA salivaires détectées avant l'apparition d'URTI met en évidence un affaiblissement immunitaire transitoire qui faciliterait ainsi le développement d'infections respiratoires.

2.3.3 Les infections respiratoires

Le lien entre IgA et infections respiratoires n'a pas encore été établi. Pourtant la frontière entre les deux est mince.

Avant de pouvoir parler du lien éventuel entre les 2, détaillons l'incidence d'apparition des infections respiratoires.

C'est un sujet étudié depuis longtemps. Déjà en 1983, Peters et Bateman(48) démontrent une différence importante entre la survenue d'infection des voies respiratoires supérieures chez les marathoniens et chez des non coureurs dans les deux semaines suivant l'épreuve.

En ce qui concerne l'étude de Tioller sur le raid commando (cf partie sur les immunoglobulines A), l'incidence des infections respiratoires a augmentée au cours du raid (figure 22). Parmi les 30 épisodes infectieux déclarés, il y a eu 12 rhinopharyngites, 6 bronchites, 5 amygdalites, 4 sinusites, 3 otites. 17 cas d'URTI ont des symptômes légers, 12 sont modérés et 1 est sévère. Aucun cas d'asthme ou de pneumonie n'est diagnostiqué.

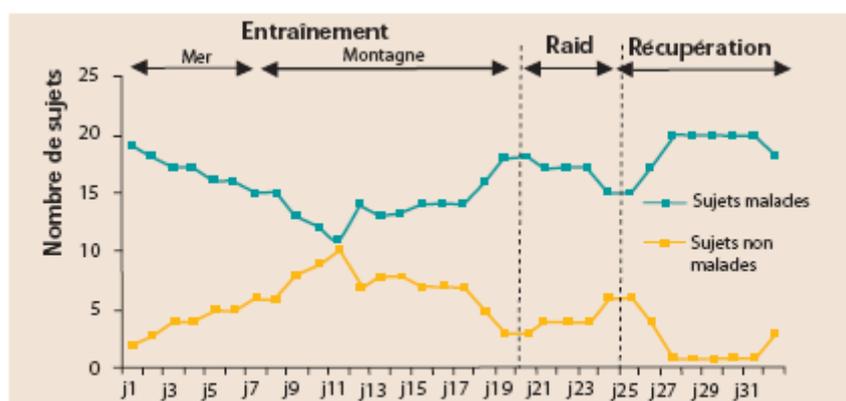


Figure 12 - Incidence d'infections respiratoires chez 21 sujets lors d'un entraînement militaire type raid commando (34).

Figure 22 : graphique illustrant l'étude de Tioller. La courbe jaune représente les sujets symptomatiques et la courbe bleue les sujets asymptomatiques. Au 11^{ème} jour d'entraînement, il y a un pic : 11 sujets malades qui correspondent au nombre maximum de sujets malades durant l'expérience(49).

Prenons à présent l'exemple avec le marathon de Capetown (Le Cap, ville d'Afrique du Sud) : 33.3% des 150 marathoniens sont atteints de ce type d'infections (principalement ceux dont le temps de course était le plus élevé) contre 15.3% des sujets témoins qui n'ont pas fait le marathon (figure 23). Les résultats vont dans le même sens pour le marathon de Pretoria (ville d'Afrique Australe) et pour le marathon de Los Angeles en 1990.

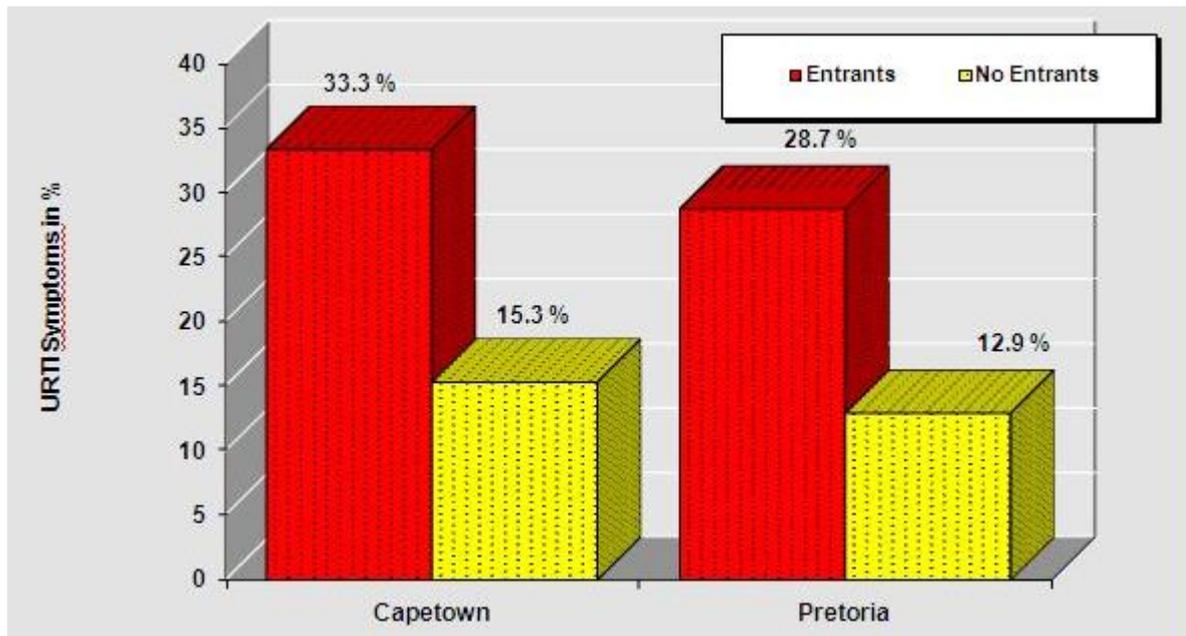


Figure 23 : le schéma ci-joint montre le taux d'infection des voies respiratoires supérieures suite à la participation à un marathon(14).

Le risque de contracter une infection à l'issue d'une course semble dépendre de la distance de la course avec un risque plus important lors des marathons ou ultra marathons.

Nieman et al. en 1989(50) n'observent pas d'augmentation de prévalence d'URTI chez 273 coureurs dans la semaine suivant une course de 5, 10km ou semi-marathon.

Explications :

Pour expliquer l'apparition plus importante d'infections respiratoires à la suite d'un exercice intense, plusieurs hypothèses seraient cohérentes.

Premièrement, le climat, l'environnement atmosphérique, le stress de la compétition, la respiration plus rapide et plus profonde, la respiration par voie buccale plutôt que nasale sont tous des facteurs extérieurs pouvant expliquer l'augmentation des infections respiratoires.

Au niveau de l'organisme, une altération et des modifications au niveau de l'anatomie de la sphère ORL (cf partie 1) peuvent faciliter l'apparition d'URTI.

En 1995, Muns et al.(51) constatent que suite à un marathon, le temps de transit nasal mucociliaire est fortement augmenté et la fréquence de battement des cils réduite. A la fin de la course, les athlètes ont un pourcentage important de cellules ciliées fonctionnant anormalement voir mortes. Les premières lignes de défense de l'organisme altérées pourraient expliquer l'augmentation de l'incidence des URTI.

Contradictions :

En 2011, Fondell et al.(52), pour la première fois ne sont pas en accord avec les études précédentes. Après une étude de 4 mois, portant sur 1509 sujets (hommes et femmes) de 20 à 60 ans, ils aboutissent à la conclusion que la pratique d'une activité physique intensive est associée à un faible risque de contracter des symptômes d'URTI. Cette première étude va à l'encontre des précédentes et s'oppose à la courbe en J que nous détaillerons dans la 4^{ème} partie.

Plus récemment encore, en 2014, Martensson et al. vont dans ce même sens en concluant qu'un athlète d'élite peut atteindre des niveaux élevés et intenses d'entraînement si ce dernier peut se contrôler et prendre du repos lorsqu'il se trouve en état de maladie.

Pour ces auteurs, l'apparition d'URTI est en corrélation négative avec la charge d'entraînement. Moins un athlète est malade, plus il peut s'entraîner.

Une année plus tard, en 2015, Hellard et al.(53) concluent, à la suite d'une étude portant sur 28 nageurs professionnelles, une réduction de 50% d'apparition d'URTI pendant les périodes de compétition par rapport aux périodes d'entraînement intensif.

Le lien entre la pratique d'une activité physique intense et l'apparition d'infections des voies respiratoires supérieures est un sujet délicat. Il semblerait quand même que 50 à 60% des atteintes des voies aériennes supérieures soit inflammatoire et non la conséquence de l'immunosuppression créée par la pratique de sport intensif.

2.4 Le cortisol

2.4.1 Définition

Le cortisol est un glucocorticoïde aux propriétés immunosuppressives au niveau des éosinophiles, neutrophiles et des lymphocytes. Il permet également une diminution de l'expression de l'ARNm du récepteur des immunoglobulines polymériques. Ce récepteur joue un rôle essentiel dans le transport épithélial des IgA.

2.4.2 Variation du cortisol lors d'un sport intense

Lors d'un exercice intense, la concentration de cortisol augmente. L'IL-6 est responsable de l'augmentation du cortisol, soit directement en agissant sur les glandes surrénales, soit indirectement en agissant sur l'hypothalamus ou l'hypophyse antérieure qui induiront la libération d'hormones dites corticotropes qui agiront sur la glande corticosurrénale.

Le stress est également responsable de la libération de cortisol comme le montre la figure 24 :

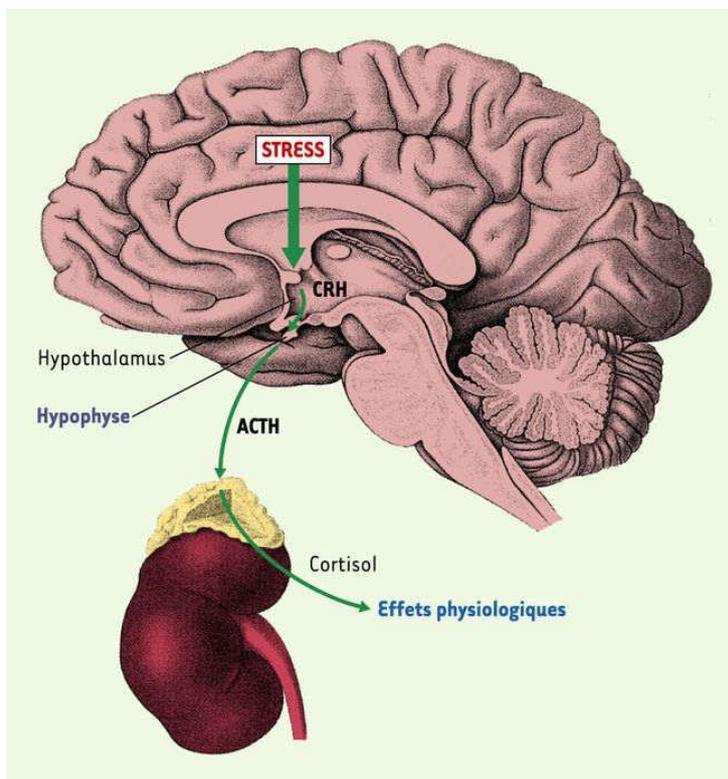


Figure 24 : figure(54) montrant l'effet du stress sur l'axe hypothalamo hypophyso surrénalien. Suite à un stress, les zones dites corticales et limbiques du cerveau s'activent et envoient des informations nerveuses vers l'hypothalamus. Celui-ci synthétise alors un peptide, la CRH (corticotropin-releasing hormone), libéré ensuite dans le sang jusqu'à l'hypophyse où il agit sur les cellules libérant l'ACTH (adrenocorticotropin hormone) libérée à son tour dans le sang. Elle atteint ensuite une petite glande endocrine la surrénale qui synthétise le cortisol.

Comme on sait que le cortisol augmente suite à un exercice intense, nous pouvons penser qu'il est responsable de la baisse des IgA salivaires par un effet inhibiteur.

Cependant cette hypothèse ne semble pas vérifiée. En 1992, des études faites par McDowell et coll(55) mesurent les concentrations des IgA et du cortisol salivaires suite à un test sur tapis roulant pendant 10 semaines d'entraînement. Les mesures prises avant et après la course sur tapis roulant ne montrent pas de lien entre ces deux paramètres.

Plus récemment, des études comparables, faites chez les militaires lors du stage commando (l'étude de Tioller et coll. de 2005(56)), ont abouti à des résultats semblables. La concentration moyenne de cortisol salivaire a augmenté passant de 16.1 nmol/L avant l'entraînement à 31.4 nmol/L après les 3 semaines de formation puis retombe à 8.0 nmol/L après les 5 jours de raid. A la fin de la semaine de récupération, la concentration de cortisol atteint la valeur de 23.2 nmol/L. Aucune corrélation n'est donc possible entre la concentration de cortisol et celle d'IgA quelque soit le moment de l'étude.

De plus, lorsque l'on compare les concentrations de cortisol chez un groupe sain et chez un groupe malade faisant le raid commando, on ne remarque pas de différence significative entre les deux groupes quelque soit le moment de l'échantillonnage (voir tableau ci-dessus).

Moment de prélèvement	Concentration de cortisol du groupe sain en nmol/L	Concentration de cortisol du groupe malade en nmol/L
Avant les 21 jours d'entraînement	16.4	15.9
Après les 21 jours d'entraînement et avant les 5 jours de raid	31.6	31.2
Après les 5 jours de raid et avant la période de récupération	6.8	8.5
Après la semaine de récupération	22.1	23.8

Figure 25 : tableau illustrant les variations de la concentration de Cortisol pour des athlètes en bonne santé et malades à la suite du raid commando de Tioller et al.

L'augmentation plus forte et plus durable lors de l'exercice intense des glucocorticoïdes et des catécholamines favorise l'incapacité à développer une réponse immunitaire adaptative.

2.5 Bilan

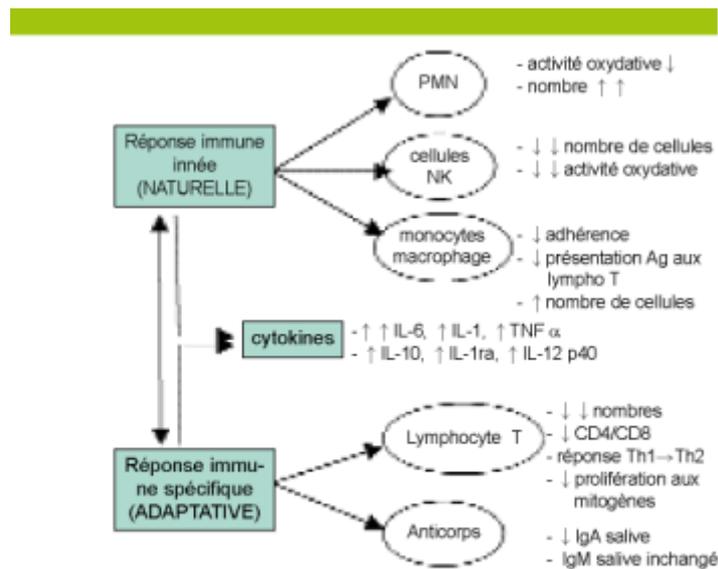


Figure 2. Effets d'un exercice intense et prolongé sur la fonction immunitaire

Figure 26 : ce schéma résume l'impact de l'exercice intense sur les principaux acteurs du système immunitaire. On constate, pour l'immunité innée, l'augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles, de monocytes et de macrophages dont l'activité diminue, ainsi que la diminution des cellules NK. Pour l'immunité adaptative, le nombre de lymphocytes T diminuent ainsi que le taux d'IgA(57).

Toutes ces modifications sur le système immunitaire ne sont pas uniquement provoquées par l'activité physique intense même si elle est responsable de la grande majorité des changements.

Comme l'explique Shepard en 1998(58), l'exposition à des facteurs de stress environnementaux comme le froid, la chaleur, des altitudes élevées entrent en jeu et modifie certaines composantes de notre système immunitaire par un effet immunosuppresseur accompagné malheureusement d'une sensibilité accrue aux infections virales. Le stress environnemental associé à une activité physique intense aura un effet additif sur l'immunité.

D'autres systèmes, non étudiés dans cette partie, entrent également en jeu : c'est le cas des systèmes endocriniens et nerveux. Effectivement, l'adrénaline et la noradrénaline, par exemple, jouent un rôle sur les cellules NK et LAK ; les catécholamines et l'hormone de croissance GH sur les neutrophiles ; le cortisol sur les lymphocytes et les neutrophiles ; la testostérone et les œstrogènes sur les lymphocytes et les cellules NK ; les hormones stéroïdiennes sur les cytokines.

3. PRATIQUE SPORTIVE PENDANT LES ETATS INFECTIEUX

3.1 Etat infectieux naturel non provoqué

Dans cette sous partie, à travers des publications faites à ce sujet, nous allons analyser les conséquences d'un entraînement, cette fois intensif, chez un sujet déjà atteint d'une pathologie infectieuse ; à savoir si celui-ci aggrave ou non la maladie.

Selon Malm(59), les infections présentes avant une compétition permettrait de prédire le taux d'infections post compétitions. En effet, selon son étude parue en 2014, 33% de sportifs qui étaient atteints par une infection 3 semaines avant un marathon, seront atteints du même type d'infections 3 semaines après la compétition. Au contraire, pour le groupe ne présentant pas d'épisode infectieux avant la compétition, seul 16% sont atteints d'une infection dans les 3 semaines suivant le marathon.

3.2 Recommandations médicales

Si l'hypothèse de Malm est vraie alors nous pouvons nous demander à partir de quel stade un médecin peut contre indiquer l'exercice physique.

Pour répondre à cette question, Eichner(60) propose de ne pas pratiquer d'activité physique lorsque des symptômes infectieux se localisent sous le cou. Si les symptômes se situent au-dessus du cou, alors le sportif doit commencer l'entraînement en douceur. Si les symptômes disparaissent l'entraînement peut être poursuivi. Si les symptômes persistent, il est conseillé de stopper l'entraînement.

4^{ème} partie : Le surentrainement et le système immunitaire

1. DEFINITION

On parle de surentrainement « overtraining » lors d'états de surmenage physique « overreaching » prolongé. Beaucoup de personnes confondent ou ne connaissent pas la différence entre la notion de fatigue, de surmenage ou de surentrainement.

Pour différencier ces 3 notions, la littérature scientifique définit un sportif fatigué, si, après un exercice physique intense, il récupère rapidement à la suite d'un repos. Un sportif est dit surmené lorsqu'apparaît une diminution transitoire des performances et si la récupération nécessaire est plus longue. C'est uniquement dans le cas où l'état de surmenage ne disparaît pas malgré un repos prolongé que nous pouvons parler de surentrainement.

Le sportif surentrainé voit ses performances diminuées et son temps de récupération peut varier de quelques semaines à plusieurs mois.

2. RISQUES DU SURENTRAINEMENT

2.1 Effets du surentrainement sur l'organisme

Cette notion clarifiée, il est important de savoir, avant de décrire les conséquences d'un surentrainement, qu'un exercice physique ne stimule pas uniquement les muscles et la fonction cardiaque. Il intervient sur le fonctionnement de tous les systèmes de l'organisme jusqu'à un certain niveau. Cette limite est individuelle et la dépasser expose le sportif à des risques à court et long terme dont les conséquences peuvent être plus ou moins graves. Le problème est que ces conséquences délétères ne sont pas connues et peuvent arriver à tout moment.

2.2 Diagnostic

Un sportif de haut niveau est un être fragile physiquement et psychologiquement. Un bilan immunitaire devrait être réalisé avant toute compétition importante et régulièrement durant sa carrière. Ce bilan permettrait de limiter de nombreux accidents et de déterminer un sportif surentrainé.

Malheureusement, le surentrainement n'est pas facile à diagnostiquer. La numération de formule sanguine est l'examen de première intention mais ne suffit pas.

Etant donné les coûts excessifs des examens de typages des populations lymphocytaires, il n'est pas possible de les réaliser pour des examens de ce type. Ils seront uniquement réalisés dans des situations particulières et restreintes.

Le dosage des IgA salivaires, bien que peu coûteux, a malheureusement peu d'intérêt car peu fiable. La mesure de concentration des cytokines est une future orientation possible et intéressante mais reste actuellement du domaine de la recherche ou pour certains types examens spécifiques.

3. IMPACT D'UN SURENTRAINEMENT

Il est encore aujourd'hui difficile d'avoir une idée précise des réponses immunitaires au cours d'un surentrainement. Premièrement, définir un sportif comme étant surentrainé n'est pas simple à établir (voir partie ci-dessus). Ajouté à cela, les études sur les sportifs surentrainés ne sont pas univoques ni très précises.

Ce qui est certain c'est que, pousser son organisme lors d'un effort au-delà de ses limites, sera néfaste. Cela va créer un stress qui engendre une réponse de l'organisme comparable à celles rencontrées lors d'une maladie inflammatoire que nous allons découvrir ci-dessus.

3.1 Les leucocytes

Pour reprendre le même ordre d'étude que précédemment, nous allons commencer par les leucocytes. Sur ce point, les avis divergent.

Pour certaines études, une leucopénie apparaît à la suite d'un surentrainement. C'est le cas de Lehnmann et al. en 1991(61). Au contraire, pour d'autres, aucun changement n'est mis en évidence concernant le taux de leucocytes comme le constate Halson et al. dans son étude parue en 2003(62).

Certains leucocytes auront une modification de leur localisation et de leur activité suite au surentrainement.

Nous allons à présent détailler les différentes classes de leucocytes.

3.1.1 Les lymphocytes

A première vue, ils ont des modifications semblables aux sujets sportifs.

Les lymphocytes T :

Si l'on pousse la recherche au niveau des protéines de surface des lymphocytes T, les CD45RO+ des cellules CD4+, ils sont présents en plus grand nombre chez les personnes surentrainés. (CD45RO+ est un récepteur qui se trouve dans les cellules T mémoire.) Cette différence pourrait permettre de distinguer un athlète surentrainé d'un athlète en bonne santé.

Les cellules NK :

Concernant les cellules NK, leur nombre et leur activité cytolytique diminuent lors d'un surentrainement. Cette baisse des lymphocytes NK n'est pas spécifique d'un surentrainement puisque nous la retrouvons également lors d'entraînement intensif. Toutefois, un surentrainement peut provoquer une diminution persistant jusqu'à plus de 7 jours alors qu'un exercice épuisant provoque une dépression de quelques heures uniquement.

La perturbation des leucocytes lors d'un surentrainement se rapproche à celle observée lors de sport intensif.

3.2 Les cytokines

Pour les effets d'un surentrainement sur les cytokines plasmatiques, nous allons commenter l'étude de Halson et al. datée de 2003(62).

8 sujets masculins âgés d'en moyenne 27 ans effectuent 6 semaines de formation : 2 semaines d'entraînement classique, 2 semaines d'entraînement très intensifs et 2 semaines de récupération. Durant ces 6 semaines de formations les sujets réalisent des tests les poussant au-delà de leur limite

tel que des tests d'ergomètre de cycle jusqu'à épuisement et des tests de 2X10 min de combat d'effort maximal. Ces tests les conduisant au stade de surentrainement, aboutissent chez tous les sujets à une baisse des performances et à des troubles de l'humeur. Une augmentation marquée de la créatine kinase est observée tandis que les taux de TNF- α , l'IL-6, les Ig salivaires n'ont pas été modifiés. Les modifications plasmatiques de cytokines ne semblent pas liées à la baisse de performance ni à l'augmentation de l'humeur qui sont des signes caractéristiques du surentrainement.

Lorsque l'IL-6 est produite à la suite d'un surentrainement, elle reflète l'apparition de lésions musculaires. Elle ne vient plus des muscles actifs comme c'était le cas lors d'un entraînement intensif.

3.3 Les immunoglobulines A

Si nous nous concentrons sur l'étude des immunoglobulines, en particulier de l'immunoglobuline A salivaire, une baisse de 18 à 32% est observée.

Cependant, pour reprendre l'étude de Halson et al. (cf cytokines), aucune modification du taux d'IgA salivaire n'est mis en évidence.

Une fois de plus, les observations se contredisent.

3.4 Le cortisol

Concernant à présent la concentration de cortisol, certains auteurs ont trouvé une concentration plasmatique basale de cortisol identique chez des sujets surentraînés comparés à des sujets entraînés(63). Au contraire, la réponse hypophysaire et/ou surrénalienne se trouve diminuer lors d'un effort chez les sportifs surentraînés.

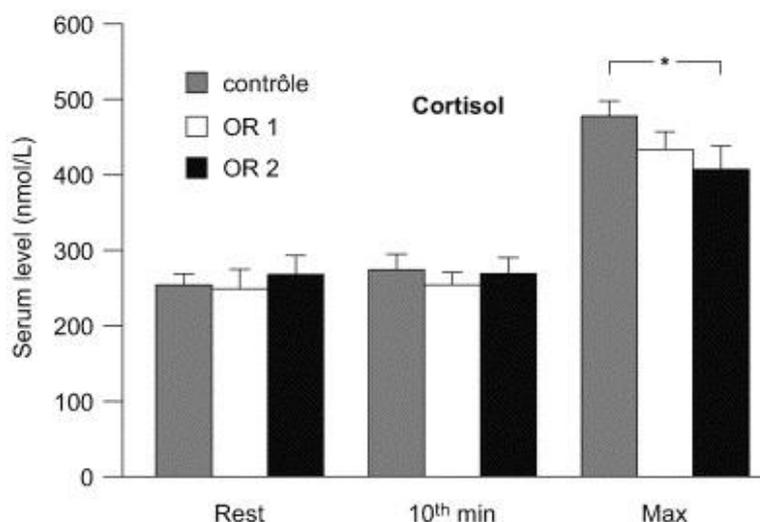


Figure 27 : graphique(63) représentant la concentration de cortisol avant, pendant 10 min et après un test d'endurance sur une bicyclette ergométrique à 80% du VO₂max. OR1 correspond aux sujets surmenés, OR2 aux sujets surentraînés et contrôle aux sujets témoins. On constate qu'après les 10 min d'exercice très intense, la concentration de cortisol a augmenté pour les 3 groupes mais la concentration de cortisol des personnes surentraînées est inférieure à celle des personnes surmenées elle-même inférieure à celle des témoins.

Lors de la pratique d'un surentrainement, l'existence de lésions tissulaires et les hormones de stress, comme les catécholamines ou le cortisol, favorisent la réponse humorale Th2 par rapport à la réponse cellulaire Th1. Le sportif surentrainement sera plus fragile face aux infections.

Ainsi, un déséquilibre de la réponse immunitaire des athlètes suite à un surentrainement sera observé avec parfois des complications graves pour des affections à la base bénignes. L'immunosuppression est observée lors de la pratique sportive mais les cellules immunitaires touchées restent atteintes également 24h après la fin de l'exercice effectué ce qui augmente la probabilité d'apparition de complications.

3.5 Hypothèse cytokinergique du surentrainement (63)

Les troubles du comportement et de l'humeur pourraient être causés par l'IL-1 β et le TNF- α (cytokines pro-inflammatoires) et par IL-6 (cytokine inflammatoire) capable de communiquer avec le cerveau pour induire ces changements. De même, les cytokines agissant sur les différentes aires cérébrales et noyaux centraux régulateurs (hypothalamus et hippocampe) pourraient induire une altération des capacités d'attention et de mémorisation. En effet, l'hypothalamus a un rôle central sur la régulation des comportements et l'hippocampe dans les mécanismes d'apprentissage.

Ces hypothèses n'ont jamais été clairement démontrées.

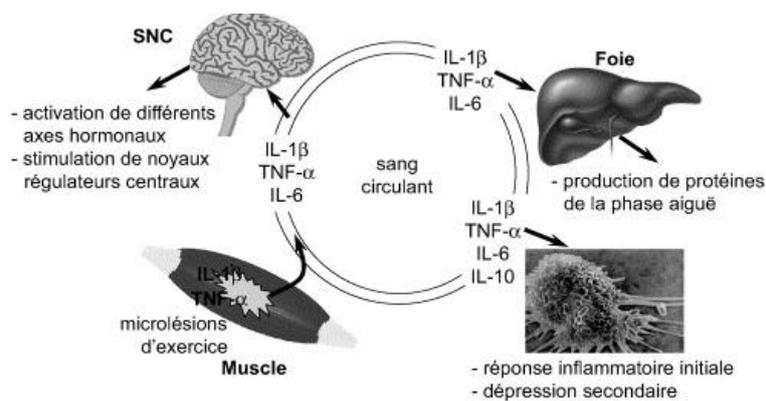


Figure 28 : schéma(63) représentant l'hypothèse cytokinergique du surentrainement. La production importante et prolongée de cytokines pro et anti-inflammatoires par le muscle squelettique suite au surentrainement provoque des conséquences non négligeables sur les organes à distance. Ces cytokines agissent sur le SNC, le foie, l'immunité et expliquent certains tableaux cliniques cités ci-dessus.

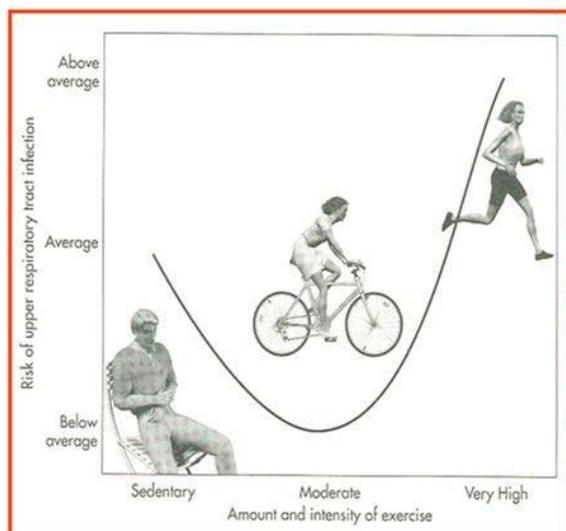
4. COURBE EN J ET THEORIE « L'OPEN WINDOW »

L'étude de la relation entre la pratique d'exercice physique et l'état du système immunitaire a permis de dégager deux principales théories.

4.1 La courbe en J

La première est appelée « la courbe en J » (figure 29). Ce modèle suggère une réduction des risques infectieux respiratoires par la pratique d'un sport de façon modérée. Cet effet bénéfique a une certaine limite. Un exercice trop intense ou au contraire l'absence d'activité peut faire basculer le

bénéfice en risque : augmentation de l'incidence d'apparition d'URTI chez ses individus. Par ce modèle, la pratique d'une activité n'apporte que des avantages cependant à ce jour, les preuves ne sont pas suffisantes. Par exemple, le lien entre sport et infections respiratoires n'est pas vérifié.



4.2 La théorie de « l'open window »

La deuxième est appelée « théorie de la fenêtre ouverte »(65) illustrée par la figure 30 (66). A la suite d'un effort intense et/ou long, le système immunitaire subit différentes modifications qui le rendent moins efficace contre les agressions et ce, jusqu'à 4 jours après la fin de l'effort. La durée et l'intensité de l'exercice font varier cette période de vulnérabilité : plus l'exercice est long et intense, plus la période de vulnérabilité est prononcée.

Les cellules NK, par exemple, acteurs jouant un rôle important de défense, voient leur concentration et leur activité diminuer significativement. Et ce n'est pas la seule composante immunitaire touchée, les autres composantes atteintes sont décrites dans la troisième partie.

Les athlètes de haut niveau sont particulièrement touchés par cette fenêtre ouverte. Leurs entraînements sont très intensifs avec peu de périodes de récupération qui sont pourtant essentielles afin de minimiser les conséquences de la pratique d'activités intensives et répétées. A cela s'ajoute en général le manque de sommeil, le stress de la compétition, la malnutrition et/ou la perte de poids.

Lors de « cette fenêtre ouverte », le système immunitaire est transitoirement déprimé. Le risque d'infections des voies respiratoires est donc plus important durant cette période. En effet, le sportif est plus sensible aux agents pathogènes de l'environnement.

C'est pourquoi le repos est primordial. Les athlètes au repos pendant au moins 24h récupèrent une fonction immunitaire proche des individus sédentaires.

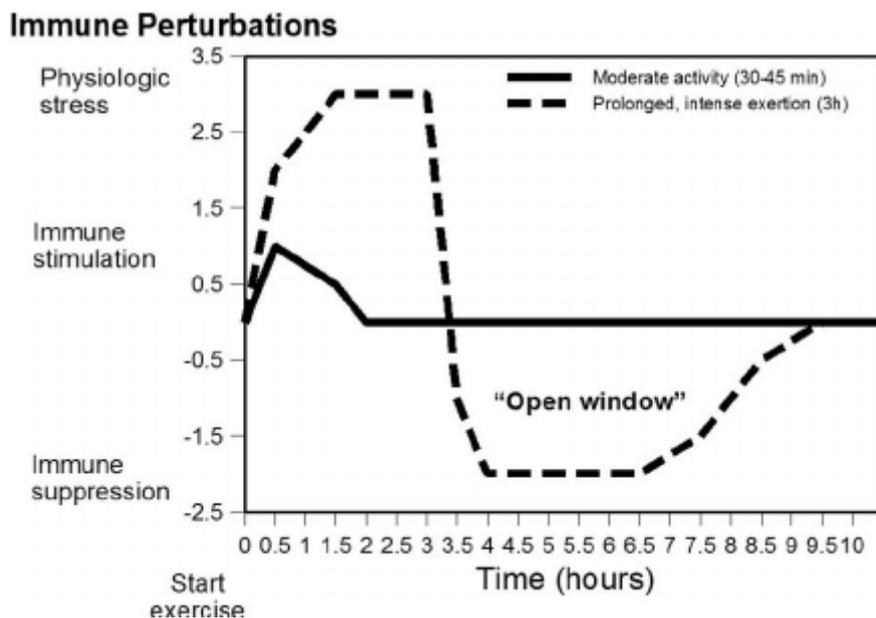


Figure 30 : graphique(67) illustrant la théorie « open window ». L'exercice intense et prolongé provoque une réponse immunitaire fragile contrairement à un exercice physique modéré dont les changements immunitaires restent légers. 5 heures après le début d'un exercice intense la réponse immunitaire est à -2 (on parle d'immunosuppression et plus d'immunoprotection) alors qu'elle est à 0 lors d'un exercice modéré.

5^{ème} partie : L'influence de l'âge, du sexe, du stress et de la génétique

Le mode de vie, en particulier l'activité physique, a un impact sur la vitesse plus ou moins rapide du vieillissement du système immunitaire. Mais ce n'est pas l'unique paramètre entrant en jeu.

1. AGE

La réponse immunitaire est de moins en moins rapide et efficace avec l'âge. C'est ce que l'on appelle l'immunosénescence. Cette dégradation immunitaire favorise la hausse d'incidence et de gravité des maladies infectieuses chez les sujets âgés.

1.1 Espérance de vie

Le sport, de manière générale, prolonge l'espérance de vie (figure 31). En Europe du Nord, les sportifs d'endurance vivent en moyenne 6 ans de plus que les personnes sédentaires, les joueurs de sport collectif vivent 4 ans de plus et pour les sports type musculation, l'espérance de vie est augmentée de 2 ans(68). Ajouté à l'augmentation de l'espérance de vie, le sport permet de retarder l'apparition de maladies chroniques, d'améliorer la qualité de vie en diminuant la vitesse de déclin physique et en retardant le temps de dépendance des personnes âgés.

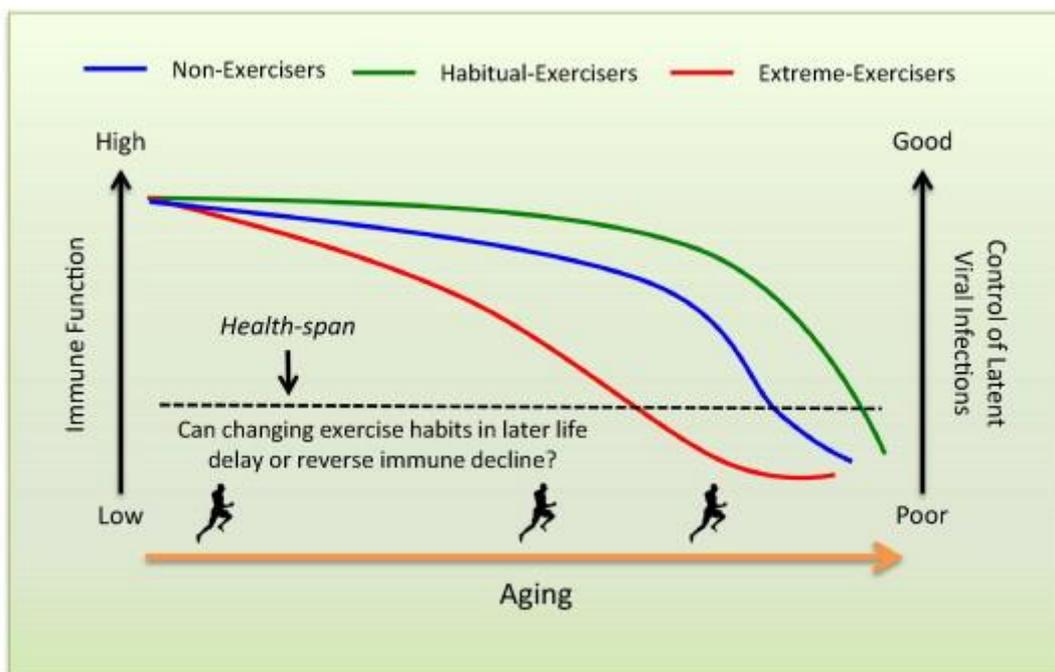


Figure 31 : schéma mettant en relation les habitudes physiques sur la fonction immunitaire en fonction de l'âge. Les personnes exerçant une activité physique régulière (courbe verte) à des fins de santé et de bien-être ont une espérance de vie plus longue que les personnes sédentaires (courbe bleue). Au contraire, la pratique des exercices extrêmes (courbe rouge) a un impact négatif sur la santé et l'espérance de vie.

L'ensemble de ces bénéfices observés sont possibles grâce à la pratique directe du sport mais aussi grâce à certains effets indirects. Pratiquer une activité sportive régulière « oblige » le sportif à avoir une alimentation équilibrée, à diminuer sa consommation de tabac, à réduire son poids...

1.2 Comparaison sujets jeunes/sujets âgés

1.2.1 Taux de mortalité

Paffenbarger et al. dès 1986(69), étudient l'influence d'une activité physique sur l'espérance de vie. Pour cela, 16 936 anciens élèves d'Harvard âgés de 35 à 84 ans sont suivis pendant 12 à 16 ans. La fréquence d'exercice est inversement proportionnelle au taux de mortalité (surtout pour les maladies cardiovasculaires ou respiratoires). En effet, les sportifs âgés de 60 à 84 ans ont 50% de risque en moins de décéder et pour les sportifs âgés de 35 à 50 ans, ce risque est égal à 20% par rapport aux sujets sédentaires. Les effets du sport sur le risque de mortalité ont donc plus d'impacts chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes.

En accord avec cette affirmation, 10 à 20 km de marche à pied/semaine pour des personnes âgées de plus de 60 ans diminuerait le nombre de mois de maladie par 2 ou 3.

1.2.2 Immunoglobulines A salivaires

En 1996, Miletic et al.(70) se focalisent sur les immunoglobulines A salivaires et comparent leur taux chez des personnes jeunes (de 20 à 30 ans) à celui de personnes plus âgées (de 60 à 80 ans). Cette étude montre un taux de sécrétion d'IgA salivaire et le flux de salive plus faible chez les personnes âgées que chez les personnes plus jeunes.

Cela laisse penser à des défenses immunitaires plus faibles pour des personnes âgées au niveau des IgA.

A la fin de son étude, Miletic et al. évoquent la possibilité que le stress ainsi que les événements quotidiens ou le sport influencent également le taux de sécrétion des IgAs sans entrer plus en détails.

1.2.3 Cytokines

L'immunosénescence est donc susceptible d'être atténuée suite à la pratique d'exercices modérés réguliers et de prolonger ainsi, comme nous venons de le voir, l'espérance de vie.

Le vieillissement étant associé à une augmentation des cytokines pro-inflammatoires et une diminution des cytokines anti-inflammatoires, l'exercice physique pourrait réduire le nombre de cytokines pro-inflammatoires. C'est le sujet de l'étude de Della Gatta et al. de 2014(71) qui s'intéressent à l'évolution des cytokines au sein du muscle squelettique suite à un exercice physique. Pour cela, 8 personnes âgées de 20 ans en moyenne et 8 personnes plus âgées (66 ans en moyenne) effectuent une séance d'exercice isocinétique (à vitesse constante) avant et après 12 semaines de formation d'exercice de résistance.

Les cytokines pro-inflammatoires, MCP-1, IL-8 et IL-6 sont fortement augmentées après l'exercice. Au contraire, les cytokines anti-inflammatoires, IL-4, IL-10 et IL-13 n'ont que très légèrement augmenté. Ces résultats équivalent aussi bien pour les sujets jeunes que pour les sujets plus âgés. L'expression des cytokines pro-inflammatoires 2 heures après l'exercice tend à être plus élevée chez les plus âgés qu'avant la formation. C'est l'exercice qui atténue cette différence. La pratique d'un exercice physique pourrait aider à normaliser la réponse inflammatoire en particulier chez le sujet âgé.

1.2.4 Sujets âgés

Malm en 2004(59) constate une amélioration globale des fonctions immunitaire chez le sujet âgé à la suite d'une activité physique.

Toutefois, il ne suffit pas qu'une personne âgée décide de faire quelques séances de sport pour voir apparaître un déclin de l'immunosénescence. En effet, 5 km/jour à 60% du VO₂max, chez un sujet âgé de 73 ans anciennement sédentaire, n'améliore pas l'activité des cellules NK et des lymphocytes T du système immunitaire. Il est nécessaire d'avoir un entraînement régulier.

Cette affirmation est en accord avec l'étude de Kohut et al.(72), datée de 2002. Ils souhaitent déterminer si l'alimentation, les facteurs psychosociaux et l'exercice jouent un rôle sur la réponse immunitaire suite à la vaccination antigrippale. Nous nous intéresserons uniquement à l'exercice. Pour cela, des sujets âgés de 62 ans sont divisés en 3 groupes : un groupe très sportif, un groupe moyennement sportif et un groupe sédentaire. Les résultats ont montré un taux d'anticorps IgG et IgM antigrippaux plus élevés chez les sujets très sportifs et modérément sportifs comparés aux sédentaires. Un exercice régulier chez une personne âgée aboutit à une réponse immunitaire supérieure suite à la vaccination antigrippale. L'immunosénescence est donc plus lente chez une personne âgée sportive par rapport à une personne âgée sédentaire.

2. SEXE

Le sexe, comme l'âge, va avoir un impact sur le système immunitaire.

2.1 Impact du sexe sur l'immunité globale

C'est ce que démontrent Gleeson et al. dans un article paru en 2011(73). Le but de l'étude est d'évaluer l'influence du sexe, chez des sujets sportifs, sur des variables immunitaires et sur les infections des voies respiratoires.

Selon les résultats de cette étude, le taux d'IgA salivaire est présent en quantité supérieure chez les hommes par rapport aux femmes. Il en est de même pour le nombre de cellules B et les cellules NK.

Au contraire, la concentration plasmatique d'IgA, IgG et IgM, le nombre de leucocytes, de neutrophiles, de monocytes, la production d'IL-1 β , 2, 4, 6, 8, 10, d'IFN- γ et de TNF- α sont similaires chez l'homme et chez la femme.

Enfin, le nombre moyen d'URTI semble plus important chez la femme plutôt que chez l'homme.

2.2 Lymphocytes T

D'autres paramètres de l'immunité sont également influencés par le sexe. Brown et al. en 2014(74) examinent l'impact du sexe sur les cellules T CD4+ et des T CD8+ en réponse à une activité physique. Pour cela, ils sélectionnent 16 sujets, 8 hommes et 8 femmes, de plus ou moins 18 ans faisant partis d'une équipe de football ; et 16 sujets, 8 hommes et 8 femmes, sans formation âgés de 19 ans en

moyenne. Ils doivent courir sur tapis roulant jusqu'à épuisement volontaire. Les lymphocytes sont prélevés avant, juste après et 1h après l'exercice.

En tenant compte uniquement de l'exercice, les lymphocytes T CD4+ et CD8+ sénescents ont augmenté de 42.4% et 45.9% respectivement tandis que les lymphocytes T CD4+ et CD8+ naïfs ont diminué de 8.7% et 22.5% respectivement.

L'état de formation est important pour le devenir des lymphocytes : le groupe contrôle non entraîné a une proportion plus élevée de cellules CD4+ et CD8+ sénescents et une proportion plus faible de CD8+ naïfs.

Le rôle du sexe a également été démontré : les hommes ont une proportion plus élevée de cellules sénescents et une proportion nettement inférieure de lymphocytes T naïfs par rapport aux femmes. Le pourcentage le plus élevé de CD4 sénescents et le pourcentage le plus faible de CD4 naïfs a été observé chez les hommes non entraînés. Chez les femmes, aucune différence n'est constatée.

Pour conclure sur cette étude, le sexe est à prendre en compte pour la redistribution des cellules T puisqu'en effet, chez les hommes non entraînés une redistribution des cellules T plus intéressante est faite par rapport aux hommes entraînés. Chez les femmes, la redistribution des cellules T est identique quelque soit le niveau d'entraînement.

2.3 Conclusion

Les résultats de ces deux études mettent en évidence des variations des paramètres immunitaires entre les hommes et les femmes. Les différences de sexe sur la fonction immunitaire doivent être prises en considération notamment si l'accent est mis sur un paramètre immunitaire précis (comme les cellules NK ou les lymphocytes T par exemple).

Si au contraire il s'agit du système immunitaire en général, alors nous pouvons prendre en considération que la majorité des paramètres immunitaires sont semblables chez les hommes et les femmes et ne pas différencier les deux sexes.

3. STRESS

3.1 Définition

Le stress se définit comme étant un « agent ou processus physique, chimique ou émotionnel qui s'exerce sur l'organisme et provoque une agression ou une tension pouvant devenir pathologique ». Dans notre cas, le stress est provoqué par une compétition importante qui nécessite de bonnes performances, des entraînements intensifs associés à une éventuelle pression de l'entraîneur qui pousse parfois au surpassement du sportif.

3.2 Bienfaits

A court terme, le stress présente des effets protecteurs. Il permet de préparer l'organisme à faire face aux challenges de la vie. Comme le décrit Dhabhar en 2014(75), le stress engendre une immunoprotection en améliorant les réponses immunitaires innées et adaptatives. Il agit en régulant l'action des cellules dendritiques, des neutrophiles, des macrophages, des lymphocytes et même la production locale et systémique des cytokines.

3.3 Méfaits

A l'opposé, à long terme, le stress dégrade voire supprime les réponses immunitaires innées et adaptatives. En effet, au niveau du système immunitaire adaptatif, le stress engendre une augmentation du nombre de lymphocytes T CD8+ et de cellules NK, une variation du taux de cytokines et du taux d'IgAs. La relation entre le développement d'URTI et le stress a clairement été démontrée notamment dans l'étude de Cihen et Herbert de 1996(76).

Les hormones et les médiateurs du système sympathique permettent la « communication » entre le stress et le système immunitaire. Les antagonistes du système β -adrénergique peuvent diminuer les réponses négatives que provoque le stress sur le système immunitaire.

3.4 Relation entre le stress, le sport et l'immunité

Un athlète stressé subit les effets néfastes du stress combiné à ceux du sport intense sur l'immunité.

Une différence est faite entre un athlète international recevant des fonds et un athlète ayant un travail à plein temps à côté de sa formation(77). Dans ce deuxième cas, l'athlète peut trouver un équilibre entre son travail et la formation à sa compétition ce qui diminuerait son stress global (il ne se focalise par uniquement sur la compétition) et pourrait expliquer la sensibilité plus faible aux risques d'URTI.

Maree Gleeson parle de l'hypothèse du cercle vicieux(78). Le stress et le sport, de manière intensive, entraînent tous deux une baisse du taux d'IgAs.

Associé au stress la fatigue peut apparaître, générant une diminution des performances invitant le sportif à s'entraîner plus jusqu'à atteindre un surentraînement. Au surentraînement s'ajoute un stress amplifié, deux conséquences qui favorisent le déficit immunitaire et les risques d'infections.

4 hypothèses ressortent sur l'impact du stress.

3.4.1 Le modèle de la courbe catastrophe

La première date de 1987 et est établie par Hardy et Fazey(10). Ils proposent un modèle appelé « la courbe catastrophe » composée de 4 étapes (voir figure 32) :

Tout sportif lorsqu'il commence une activité se fixe des objectifs à atteindre. Lors du début des entraînements, qui correspond à la première étape, le sportif progresse en général rapidement. Son niveau d'anxiété et de stress est donc faible. Au plus les entraînements avancent, au plus l'objectif à atteindre est difficile. C'est à ce moment que le stress se fait de plus en plus important et les performances diminuent. C'est la deuxième étape. A ce niveau, soit le sportif gère correctement son stress et peut améliorer ses performances (troisième étape) ; soit le stress du sportif augmente et la performance chute (quatrième étape).

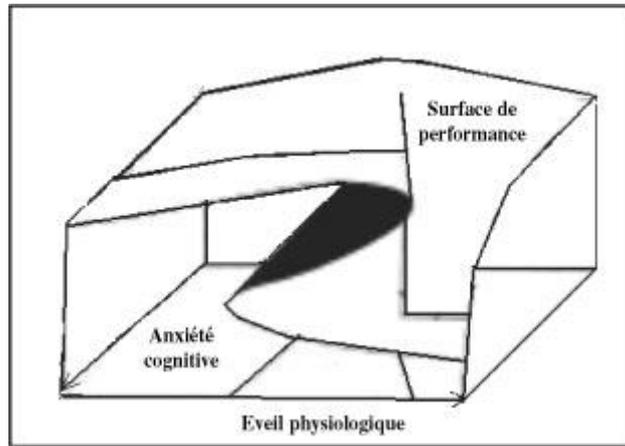


Figure 32 : illustration de la courbe catastrophe tridimensionnelle de Hardy et Fazey (1979) qui établit la relation entre l'anxiété et la performance. Sur l'axe X se situe l'éveil physiologique, l'anxiété cognitive se situe sur l'axe Y perpendiculaire à l'éveil physiologique. La performance se situe sur l'axe Z à la verticale. L'éveil physiologique correspond au déclenchement d'un ensemble de mécanismes parmi lesquels participent le système nerveux autonome (accélération du rythme cardiaque et augmentation de la pression sanguine) et le système endocrinien (libération de cortisol).

Lorsque le niveau d'anxiété est faible, les effets de l'éveil physiologique sur la performance sont souvent peu importants. Avec l'augmentation de l'anxiété, la courbe se creuse de plus en plus en forme de U inversé. A un niveau élevé d'anxiété et à un certain niveau d'éveil physiologique, on obtient une dégradation brutale de la performance. On atteint donc la zone « catastrophe ». Pour retrouver un niveau correct de performance, le sujet devra retrouver un niveau d'éveil physiologique faible.

Cette courbe catastrophe reste compliquée à comprendre et n'a pas fait l'unanimité.

3.4.2 La théorie en U inversé

Quelques années plus tard, en 1906, Yerkes et Dodson parlent de la théorie en U inversé illustrée par la figure 33. La zone de performance représentée par la zone bleue se trouve à un moment précis : il faut que le sportif ne soit ni trop stressé, ni trop endormi. Dans cette zone, le stress permet d'atteindre une performance maximale. Si le stress s'amplifie ou est trop faible alors la performance diminue.

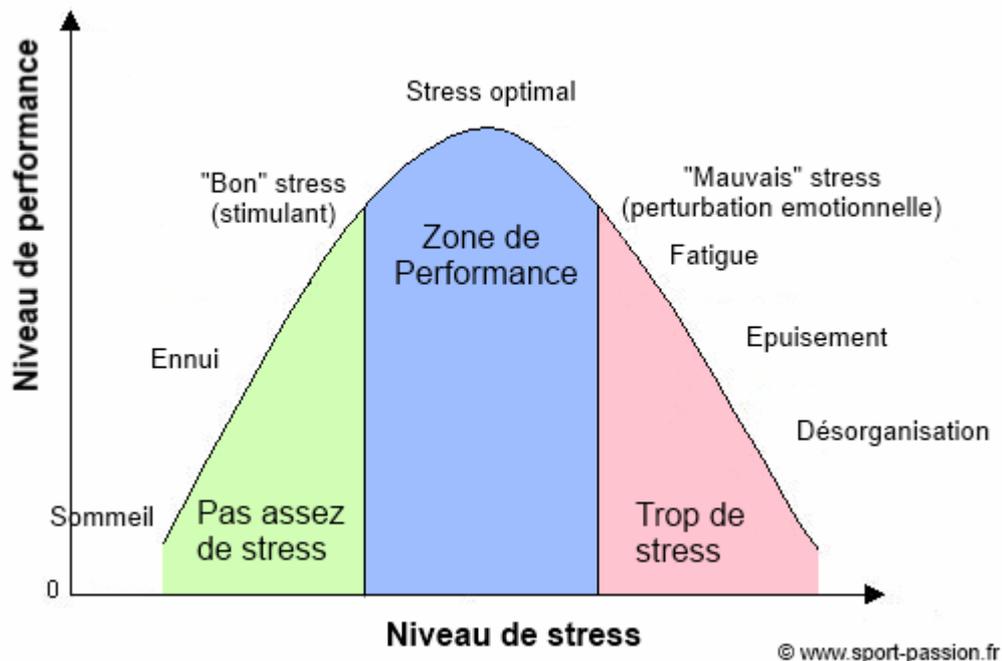


Figure 33 : Illustration de la loi de Yerkes et Dodson(80). La zone verte correspond à un manque de stress et une activation du sportif insuffisante. La zone rose correspond à un niveau trop important de stress et d'excitation. Quant à la zone bleue, elle correspond au niveau optimal de stress et une performance maximale.

3.4.3 La théorie ZOF

Enfin, la dernière théorie est celle dite ZOF « Zone of optimal functions ». Elle est décrite par un psychologue russe, Yari Hanin et date de 1989. Cette méthode prend en compte les capacités individuelles de chaque sportif contrairement aux deux précédentes(81) (cf figure 34).

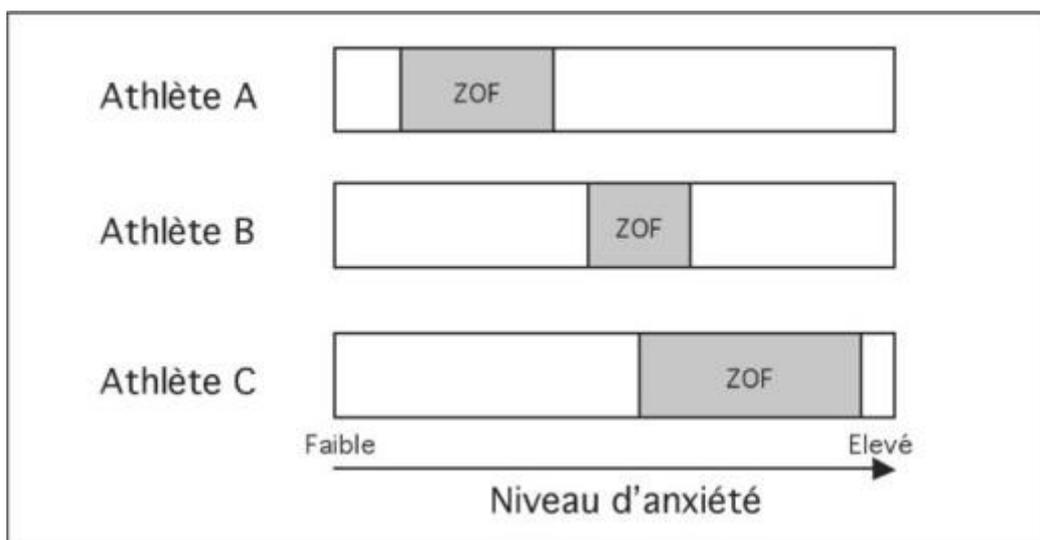


Figure 34 : mise en évidence de la ZOF individuelle (68). Les performances étant les plus élevées avec un faible niveau d'anxiété pour l'athlète A et à un niveau très élevé pour l'athlète C. De plus, la ZOF pour l'athlète A est beaucoup plus large que pour l'athlète B.

Un sportif présent au niveau de cette zone dite ZOF, se trouverait au maximal de ses performances. Elle se rapproche beaucoup de la théorie du U inversé mais a une particularité qu'aucune autre théorie n'a prise en compte : elle est individuelle. En effet, chaque individu possède une zone ZOF particulière, elle peut être élevée pour les uns et faible pour les autres. Elle est indépendante du sport pratiqué. Chaque individu possède un niveau d'anxiété optimum correspondant aux performances les plus élevées.

4. PREDISPOSITION GENETIQUE

4.1 Relation entre la génétique, le sport et les URTI

L'hypothèse d'une prédisposition génétique, qui permettrait de diminuer le risque d'infections respiratoires lors d'entraînement intensif, existe mais n'a pas encore été justifiée. Elle se définirait par une influence génétique sur les URTI grâce à laquelle un athlète aurait une réponse immunitaire plus efficace face aux virus respiratoires par exemple. Malheureusement, peu de données sont disponibles sur la prédisposition génétique aux infections respiratoires comme la grippe ou le simple rhume.

Les prochaines études sur ce sujet pourraient complètement changer la prise en charge de l'athlète en particulier sur la gestion de ses soins et sur ses habitudes de vie (hygiène, alimentation, gestion du stress et du sommeil...).

5. CONCLUSION

Dans cette cinquième partie, nous nous sommes intéressés aux facteurs pouvant intervenir et modifier la réponse immunitaire suite à une activité physique. Nous avons principalement ciblé l'âge, le sexe, le stress et la prédisposition génétique. Il faut savoir que ce ne sont pas les seuls facteurs intervenants. L'environnement extérieur (un environnement trop chaud ou au contraire trop froid), un exercice en haute altitude entraînant une hypoxie, la déshydratation vont entraîner dans la majorité des cas une diminution des performances sportives.

Bien sûr, il existe quelques exceptions : l'altitude accroît les performances de saut et de sprint. De même, un environnement froid améliore les performances d'endurance mais dans la majorité des cas, ce sont plutôt des environnements néfastes pour le sportif.

6^{ème} partie : Conséquences et solutions

1. CONSEQUENCES

D'après les parties ci-dessus, il est évident que le sport apporte des modifications non négligeables sur le système immunitaire. Ces changements diffèrent en fonction de l'intensité et du type d'activité pratiquée. Ils auront des conséquences sur la santé de l'individu plus ou moins graves. Plus le sport pratiqué est intensif et long, plus les conséquences seront nombreuses et sévères.

1.1 Les infections respiratoires

Le principal retentissement, à la suite d'un entraînement intensif, est l'apparition des infections respiratoires supérieures. Comme détaillé dans les parties 3 et 4, ces infections apparaissent surtout 3 à 72 heures après la fin de l'effort.

Ces URTI sont très nombreuses : elles sont responsables de 30 à 40 % des visites médicales en médecine du sport.

Problème respiratoire	Fréquence
Asthme	Augmentation 10 à 15 %
Allergies respiratoires	Augmentation 50-65%/80% des nageurs
Bronchospasme/ Exercice et HRB (hyperréactivité bronchique)	Augmentation 2-50%/80% des nageurs
Rhinite	Augmentation 35-50%/74% des nageurs
Infections respiratoires récurrentes	Augmentation +++
Toux à l'effort	Surtout sports d'hiver
Dysfonction glottique ou des cordes vocales	10% ou plus

Figure n° 35 : tableau récapitulatif des problèmes respiratoires dus au sport intensif et de leurs fréquences(82).

Comme le montre le tableau 35, les problèmes respiratoires sont de différents types : asthme, allergies (le plus souvent dues aux pollens et aux acariens), bronchospasme, rhinite...

La fréquence d'apparition de l'asthme augmente de 10 à 15% suite à la pratique sportive. Les allergies respiratoires augmentent de 50 à 65%, les rhinites de 35 à 50%, les bronchospasmes de 2 à 50%, la dysfonction glottique ou des cordes vocales de 10% ou plus chez les sportifs.

1.2 Les atteintes plus rares

Plus rarement, d'autres maladies peuvent apparaître suite à l'affaiblissement du système immunitaire engendré par un effort physique.

Certaines pathologies ont déjà été évoquées dans la troisième partie mais méritent d'être répétées.

C'est le cas des morts subites du sportif. Elles ont notamment été constatées à la suite d'efforts physiques chez des éclaireurs suédois.

Des myocardites virales ont également été déclarées. Suite à des expérimentations, les myocardites virales seraient plus sévères à la suite de séances de natation.

Concernant le cancer, de nombreuses études sont encore en cours. D'après les premiers résultats, il semblerait que l'exercice exténuant augmenterait l'apparition de cancer. Au contraire, l'exercice modéré limiterait son apparition. L'exercice physique modéré aurait un rôle positif sur l'immunité anti-tumorale.

Le cancer du sein étant l'un des cancers le plus fréquent, les études se sont multipliées. Pour la majorité d'entre elles, l'exercice physique apporterait un effet protecteur.

L'exercice physique modéré permettrait la diminution d'apparition des cancers du côlon et des cancers hormonaux dépendants comme le cancer de la prostate, des ovaires, de l'utérus, de la thyroïde.

1.3 Avis de la HAS

Ce qui est certain, c'est que la Haute Autorité de Santé (HAS) (83) a émis un avis favorable concernant « le réentraînement à l'exercice sur machine (vélo ou tapis de marche) dans les maladies respiratoires chroniques ». La HAS va jusqu'à autoriser son inscription sur la liste des actes remboursés par l'assurance maladie. Cet avis favorable prouve à nouveau que le sport modéré apporte des bienfaits au niveau respiratoire.

Le sport s'apparente ici à un médicament dont le bénéfice est nettement supérieur au risque.

Dans la même idée, aux Etats-Unis, 1 dollar dépensé dans le sport permet l'économie de 3 dollars dans les dépenses de santé.

2. SOLUTIONS

2.1 Règles hygiènes diététiques

Afin de limiter l'impact d'un entraînement intensif sur le système immunitaire et renforcer temporairement l'organisme, des solutions existent ou sont en cours d'étude. Avant d'avoir recours à ces solutions (principalement présentées sous la forme de compléments alimentaires), une alimentation équilibrée associée à des mesures d'hygiène basique est indispensable.

Ces règles de bases préconisées par les médecins sont notamment : - un apport hydrique suffisant avant, pendant et après l'effort sportif afin de compenser les pertes hydriques

- Commencer une activité par un échauffement
- Terminer l'activité par des étirements
- Se couvrir après l'activité pour éviter d'attraper froid

Cette année, un tableau publié dans l'article de Walsh et Oliver(75) propose différentes stratégies qui limitent les risques de détérioration de la fonction immunitaire.

Tout d'abord, ils conseillent de pratiquer des sessions d'entraînements courtes mais régulières plutôt que des sessions plus longues et occasionnelles. Il faut alterner entraînements physiques avec entraînements d'endurance tout en sachant qu'il est préférable de pratiquer minimum 2, idéalement 3, sessions d'intensité faible à modérée après chaque session intense pour permettre au corps de récupérer. L'activité de récupération est indispensable et à réaliser juste après une activité intense.

Il faut rester prudent : les sportifs ont tendance à prendre les compléments alimentaires sans respecter les règles hygiènes diététiques de la pratique sportive. Or comme son nom l'indique, les compléments alimentaires sont à prendre en complément de ces recommandations.

2.2 L'alimentation

L'immuno protection peut être assurée par des interventions nutritionnelles qui pourraient améliorer les réponses immunitaires innées et adaptatives lors de sports intenses

2.2.1 Le colostrum bovin

Jones et al. en 2013(84) s'intéressent à l'effet du colostrum bovin en tant que complément alimentaire sur l'immunosuppression, en particulier sur le risque accru d'infections respiratoires induites par le sport.

Avant de détailler cette étude, il est important de savoir que le colostrum bovin est une substance alimentaire que produisent les mammifères femelles après la naissance de leur petit. Cette substance est très riche en protéines et immunoglobulines.

Pour l'étude, 53 hommes sont supplémentés tous les jours soit par 20 grammes de colostrum bovin ou soit par un placebo pendant 12 semaines durant les mois d'hiver. A l'issue de ces 12 semaines, le groupe supplémenté par le colostrum bovin a un nombre plus faible de jours d'URTI par rapport au groupe placebo. Le colostrum bovin n'a eu aucune influence sur le taux de neutrophiles, d'IgA sécrétoires ou salivaires. Une augmentation de la charge salivaire bactérienne est observée uniquement pour le groupe placebo.

Le colostrum bovin limiterait donc la charge bactérienne salivaire chez les hommes sportifs et diminuerait le risque d'apparition d'URTI.

D'autres substances nutritives pourraient également jouer un rôle sur le système immunitaire à la suite d'une activité physique. Elles pourraient protéger l'immunité contre les méfaits d'une activité physique intense.

2.2.2 Les huiles essentielles d'eucalyptus

Les huiles essentielles (HE) d'eucalyptus ont des propriétés antalgiques et anti infectieuses. Le 1,8 cinéole ou eucalyptol est un composant majoritaire de cette HE. Ce dernier possède des propriétés

anti inflammatoires et anti nociceptives. Il est couramment utilisé pour le traitement de l'asthme bronchial.

Il aurait un effet préventif sur les risques respiratoires pouvant apparaître lors de pratiques sportives.

2.2.3 La propolis

La propolis(85) se trouve sur les boutons entrouverts de certains arbres et est recueillie par les abeilles. Elle possède plusieurs activités: antiseptiques, anti inflammatoires, anti oxydantes ainsi que préventives des infections des voies respiratoires.

2.2.4 Les probiotiques

Ce sont des micro-organismes (bactéries ou levures) vivants non pathogènes naturellement présents dans l'organisme. Sous forme de compléments alimentaires et ingérés en quantité suffisante, ils exercent une influence positive sur la santé.

Les probiotiques en général :

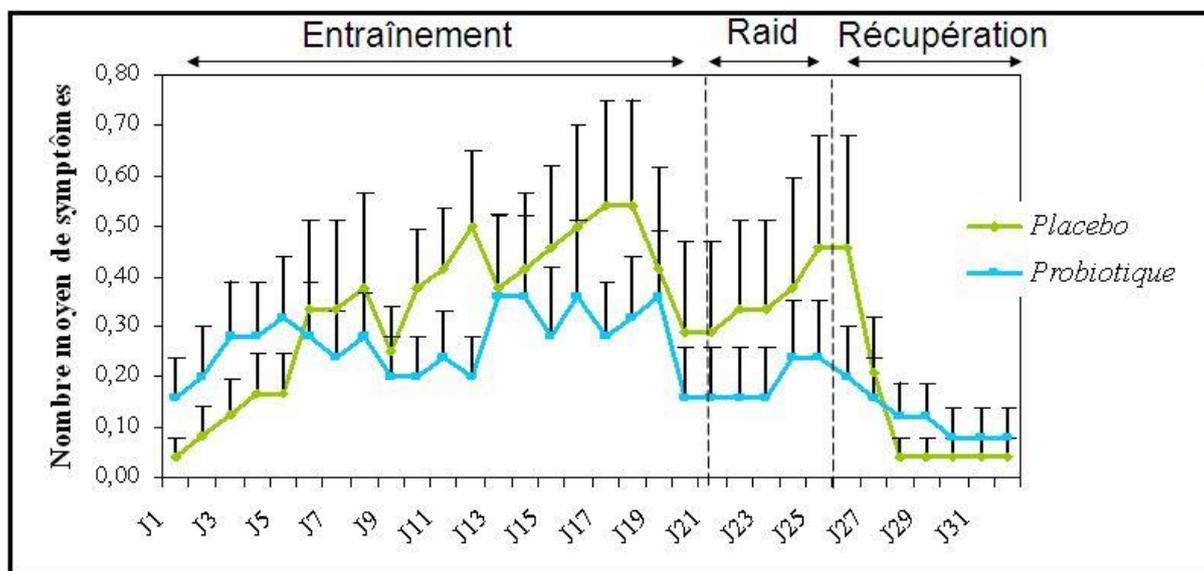


Figure n° 36 : Schéma mettant en évidence l'incidence d'URTI pour les groupes placebo (courbe verte) et probiotiques (courbe bleue) pendant 3 semaines d'entraînement, 5 jours de raid et 1 semaine de récupération (15).

Nous reprenons l'étude de Tioller et al. traitée dans la partie 3 et illustrée par la figure 36. Cette fois-ci, la partie de l'étude qui nous intéresse est celle sur les probiotiques. Pour cela, une partie des athlètes sont sous probiotiques et l'autre partie sous placebo. Comme précédemment, les athlètes participent à 3 semaines d'entraînements suivis de 5 jours de raid commando et terminent par 1 semaine de récupération. Le groupe sous probiotique est moins touché par les infections respiratoires à partir du 7^{ème} jour d'entraînement jusqu'au 2^{ème} jour après le début de la semaine de récupération. Les probiotiques diminuerait l'intensité et la gravité des infections respiratoires lors de la semaine d'entraînement et du raid donc lors d'entraînements intensifs.

***Lactobacillus fermentum* :**

En 2010, Cox et al.(86) évaluent la capacité de *Lactobacillus fermentum* sur le renforcement du système immunitaire chez un athlète. 20 athlètes, coureurs de fond, sont suivis durant les 4 mois d'hiver. Une partie de ces athlètes est supplémentée par le probiotique et l'autre partie par un placebo. Le nombre de jours de symptômes et la gravité des maladies respiratoires sont inférieurs pour les athlètes sous probiotiques. Le taux d'IgA n'est pas modifié.

L'administration de *Lactobacillus fermentum* est donc associée à une diminution de la durée et de la gravité des infections respiratoires chez des coureurs de fond.

***Lactobacillus casei Shirota* :**

Une autre étude, faite par Gleeson et al., en 2011(87) cible l'effet du probiotique *Lactobacillus casei Shirota* à la suite de 4 mois d'entraînement (en hiver) chez 84 personnes actives physiquement (42 sont sous probiotique et 42 sous placebo pendant 16 semaines). Les sujets sous placebo ayant connus une ou plusieurs semaines d'URTI sont plus nombreux que les sujets sous probiotiques (de 36%). Le nombre d'épisodes d'URTI est plus élevé pour le groupe placebo. Quant à la gravité et la durée des symptômes, elles sont similaires dans les 2 groupes. Contrairement à l'étude précédente, le taux d'IgA salivaire est plus élevé pour le groupe sous probiotique que pour le groupe placebo.

A nouveau, l'ingestion de probiotique semble être bénéfique au niveau de l'incidence des URTI.

2.2.5 Les glucides

Ce sont les constituants essentiels des êtres vivants. Ils ont un rôle de stockage et de consommation d'énergie. Ils sont apportés par l'alimentation. Les sources alimentaires en glucides sont : le sucre, miel, confiture, céréales, pain, pomme de terre, fruits frais et séchés... Chez les athlètes, une consommation plus importante de glucides suite à un exercice est observée. C'est principalement le cas pour des entraînements prolongés à puissance élevée(88).

Nieman et Pedersen(89) ont démontré que l'administration de boissons contenant des glucides, avant et pendant un exercice de longue durée, permettrait une diminution des perturbations des fonctions immunitaires. Pour prouver l'effet bénéfique de l'ingestion de glucides chez des sportifs, 2 études ont été réalisées portant sur 30 marathoniens pour la première et sur 10 triathlètes pour la seconde. Pour les 2 études, les sportifs pratiquent 2h30 de sport (course pour l'un, cyclisme pour l'autre groupe). Avant, pendant et après l'épreuve, ils boivent régulièrement des boissons contenant des glucides (environ 1L/h). Lors de l'interprétation des résultats, le taux de glucose est plus élevé, le taux de cortisol diminué, des perturbations immunitaires sont moins importantes (le nombre de phagocytes, l'activité oxydative, la réponse des cytokines pro et anti inflammatoires diminue) pour le groupe supplémenté en glucides.

Le schéma 37 ci-dessous résume l'effet des glucides. Cela peut s'expliquer par une atténuation de la réponse hormonale de stress (cortisol, hormone de croissance) dont les effets immunosuppresseurs sont connus.

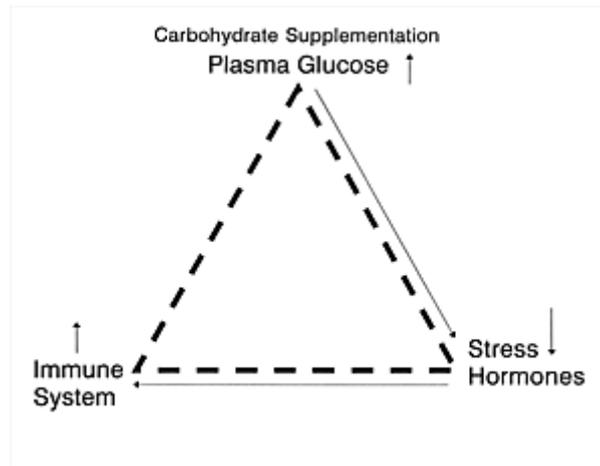


Figure 37 : d'après ce modèle, la supplémentation glucidique lors d'un exercice prolongé maintient voire augmente le niveau de glucose plasmatique, atténue l'augmentation habituelle d'hormones de stress et contre ainsi les changements négatifs sur le système immunitaire(90).

A ce stade, cette expérience laisse penser que suite à l'ingestion de glucides, le stress physiologique est diminué. Cela permettrait d'améliorer la protection contre les virus des athlètes lors de formation intensive ou à la suite de compétitions.

2.2.6 Les antioxydants

Il s'agit de molécules présentes dans de nombreux aliments : thé vert, thé noir, grenade, noix, amande, artichaut... Les principaux antioxydants sont les vitamines C et E, les caroténoïdes et le Sélénium. Ils empêchent les réactions, provoquées par les radicaux libres, dangereuses pour l'organisme.

Beaucoup d'expériences ont été réalisées mais les résultats sont discordants.

Pour certains auteurs, ils diminueraient plus qu'ils n'augmenteraient le stress oxydatif. Ils auraient plutôt un rôle aggravant mais cela reste encore à prouver.

Des études, menées par Fischer et al. en 2004(91), démontrent que la libération d'IL-6 due à la lésion musculaire peut être atténuée au long terme par une supplémentation riche en antioxydants.

Vitamine C :

Peters et al en 1993(92) ont étudié l'effet d'une supplémentation en vitamine C sur l'incidence des infections respiratoires. Pour cela, ils divisent des coureurs d'ultra marathons en 2 groupes : le premier est le groupe placebo et le second le groupe expérimental qui est supplémenté par 600 mg de vitamine C. Les symptômes d'URTI sont suivis pendant 14 jours après la course.

68% des coureurs du groupe placebo développent des symptômes d'URTI contre 33% pour le groupe expérimental. La vitamine C pourrait améliorer la résistance aux infections respiratoires à la suite d'une course chez les ultra marathoniens.

Vitamine E :

Une autre étude réalisée par différentes équipes(93). 400 mg de vitamine E par jour aurait un rôle immunomodulateur et donc aurait un impact positif sur la survenue d'épisodes infectieux.

En effet, Nieman et al, en 2004 (94), observent 38 athlètes qui reçoivent de la vitamine E ou un placebo pendant 2 mois avant le championnat du monde de triathlon à Kailua-Kona (Hawaï). Concernant le temps de course, les résultats sont les mêmes que ce soit pour le groupe placebo ou le groupe supplémenté.

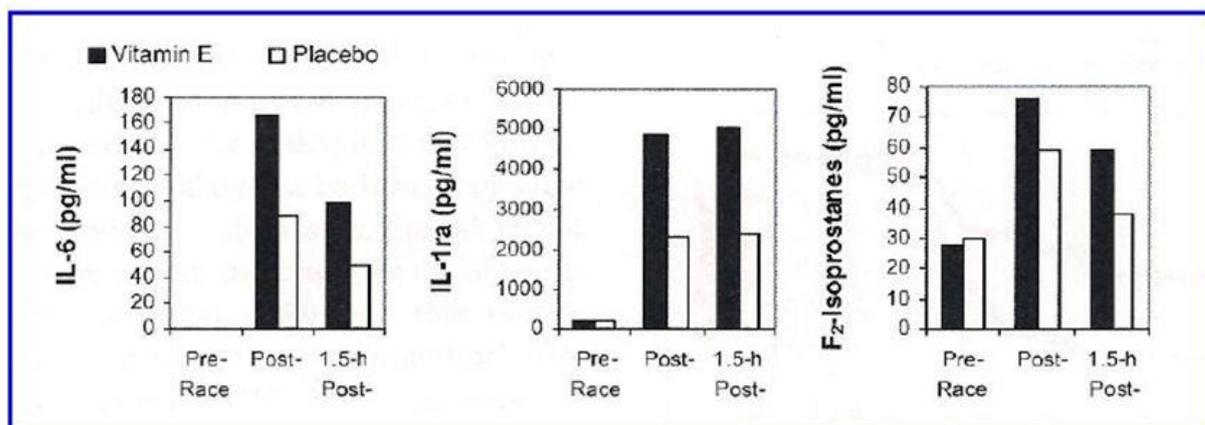


Figure 38 : effet de la vitamine E avant, juste après et 1 à 5 heures après une course sur l'IL-6, IL-1ra et f2 isoprostanes (64).

Sur la figure n°38, les résultats de l'expérience de Nieman et al. sont résumés par ces 3 graphiques. Une augmentation marquée d'IL-6, d'IL-1ra et f2 isoprostane est observée pendant et après une course par rapport à un groupe contrôle. En effet, le f2 isoprostane augmente de 181% pour le groupe de vitamine E contre 97% pour le groupe contrôle après la course. De même pour l'IL-6 qui augmente de 89% et l'IL-1ra de 107%. La supplémentation de 2 mois de vitamine E favorise la peroxydation lipidique (mise en évidence par le f2 isoprostane) et l'inflammation au cours de l'exercice.

2.2.7 La glutamine

C'est un acide aminé. Elle est une source énergétique importante des cellules immunitaires notamment lors d'exercice intense. En effet, la glutamine voit ses concentrations augmentées fortement lors de la pratique sportive mais si l'exercice se prolonge, ses concentrations diminuent. De nombreuses études ont été faites à ce sujet.

C'est le cas de l'étude de Mackinnon et Hooper(95). Ils n'ont pas mis en évidence de lien entre l'apparition d'infections respiratoires et les changements de concentration de glutamine chez des 24 nageurs professionnels pendant 4 semaines de formation intensive.

Castell et al. (96) ont quant à eux rapporté une diminution d'URTI chez des athlètes suite à la prise de glutamine. Ils ont mis en évidence ce résultat lors de l'étude d'athlètes divisés en deux groupes : l'un consommant une boisson avec de la glutamine et l'autre une boisson mélangée avec un placebo pris juste après et 2 heures suivant la fin de l'entraînement. Les athlètes (151 au total) ont ensuite rempli un questionnaire sur l'incidence d'éventuelles infections au cours des 7 jours suivant l'exercice.

49% des athlètes du groupe placebo ne déclarent aucune infection contre 81% pour l'autre groupe.

Les études n'allant pas dans le même sens, nous ne pouvons pas affirmer l'effet bénéfique de la glutamine.

2.2.8 Les β -glucanes

Ils sont actuellement recommandés dans les régimes cardioprotecteurs.

Concernant l'immunité, des tests ont été réalisés chez les rongeurs mais aucun n'a été vérifié chez l'homme. Chez les rongeurs, ils ne présentent aucune toxicité même à forte dose et préviendraient des infections subies par les sportifs et engendrées par le stress.

2.2.9 Le curcuma

Il a des propriétés anti-inflammatoires. Comme pour les β -glucanes, les tests ont été effectués uniquement chez des souris et les résultats restent à être confirmés chez l'homme. Chez les souris, il diminuerait les marqueurs de lésions lors d'un exercice intense. En effet, comme le montre la figure 39, suite à la prise de curcuma, l'activité de la créatine kinase diminue. Il en est de même pour la concentration de l'IL-1 β , de l'IL-6 et du TNF- α .

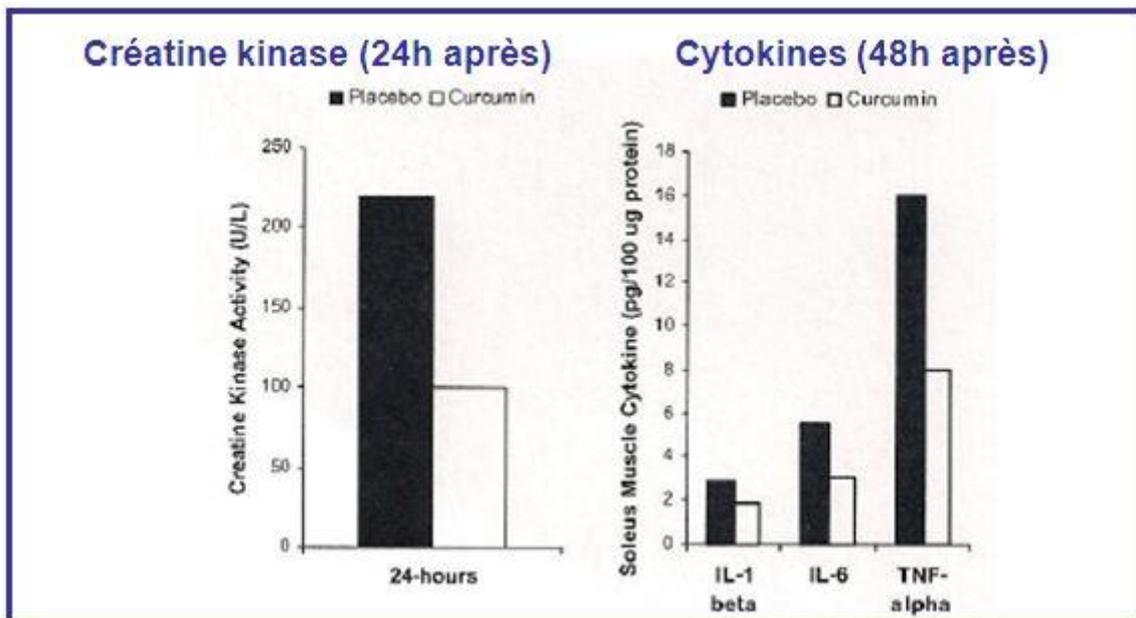


Figure n°39 : schéma(64) montrant l'action du curcuma sur la créatine kinase et sur certaines cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α). 24 heures après un exercice intense, suite à la prise de curcuma, l'activité de la créatine kinase est de 100 U/L alors que celle du placebo est de 220 U/L. L'IL-1 β , IL-6 et le TNF- α sont des cytokines pro et anti inflammatoire produites par le muscle squelettique (l'expérience se focalise au niveau du muscle soléaire situé sur l'arrière de la jambe) suite à un exercice physique. 48 heures après un exercice intense, leur taux est moins important avec la prise de curcuma par rapport au placebo. La prise de curcuma diminue donc la production cytokinique impliquée dans l'entretien et la régulation de l'inflammation.

Il faut savoir que la créatine kinase est une protéine nécessaire aux cellules musculaires de l'organisme pour réaliser les différentes réactions chimiques. En temps normal, elle est présente en faible quantité dans le sang. Une libération importante de créatine kinase dans le sang a lieu lors d'une atteinte d'origine musculaire.

D'après la figure 39, la prise de curcuma diminuerait le risque de lésions musculaires.

2.2.10 La quercétine

C'est un polyphénol avec des propriétés anti-inflammatoires et permet également d'améliorer la vigilance.

Des tests ont été faits chez l'homme et d'autres sont en cours. A priori, elle diminuerait l'incidence des infections respiratoires supérieures à la suite de la pratique d'exercice intense de 2 semaines.

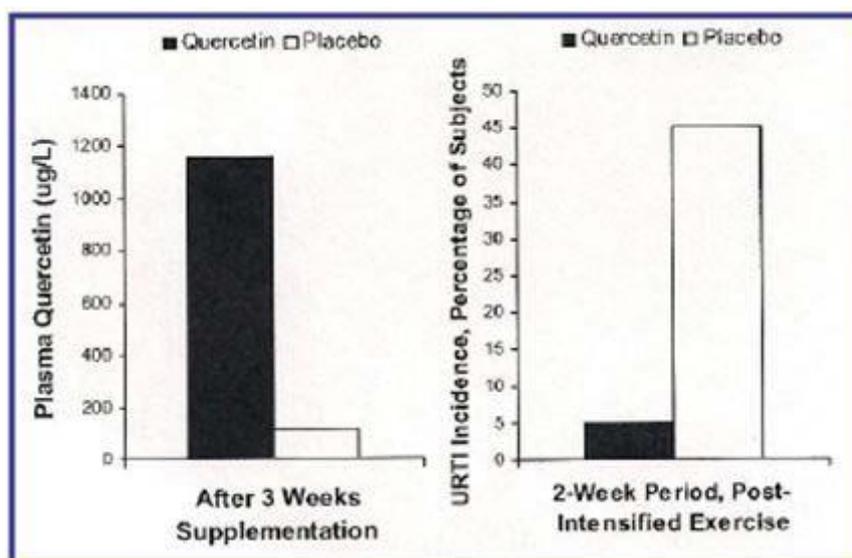


Figure n° 40 : schéma(64) mettant en évidence le bénéfice de la quercétine sur l'incidence d'URTI, 2 semaines après un exercice intensif par rapport à un groupe contrôle.

Sur la figure précédente, 3 semaines après une supplémentation en quercétine, le groupe étudié a atteint une concentration plasmatique égale à 1200 ug/L. Pour le groupe témoin la concentration s'élève à moins de 200 ug/L de quercétine. 2 semaines après un exercice intensif, dans le groupe avec supplémentation en quercétine, seuls 5% de sportifs ont été atteints par une infection respiratoire contre 45 % pour le groupe témoin.

2.3 Bilan

Toutes ces supplémentations se révèlent plus ou moins efficaces. Comme pour la prise médicamenteuse, avant d'avoir recours à ces aides, des règles hygiéno diététiques sont indispensables. Ces règles permettraient de prévenir les maladies infectieuses causées par le sport avant toute compétition.

Selon Neiman(66), le minimum à maintenir, est :

- « Eviter tout autre stress de la vie que celui de la compétition.
- Avoir une alimentation équilibrée afin de garder les réserves de vitamines et minéraux à des niveaux optimaux.

- Eviter le surentrainement et la fatigue.
- Avoir un bon cycle de sommeil.
- Eviter la perte de poids rapide qui peut être liée à la suppression de l'immunité.
- Eviter tout contact des mains sur les yeux et le nez qui pourraient entraîner une auto-infection virale.
- Eviter tout contact avec les personnes malades et les grandes foules si possible avant une compétition.
- Se faire vacciner contre la grippe durant l'hiver pour les athlètes en compétition. »

3. VACCINATION

3.1 Définition

La vaccination se définit comme étant l'injection ou l'ingestion, dans l'organisme, d'une bactérie ou virus. Cette bactérie ou ce virus se trouve sous forme modifiée inoffensif, dans le but de provoquer la fabrication d'anticorps en stimulant le système immunitaire. La vaccination permet donc la protection contre une maladie spécifique.

Le principe de la vaccination est de reproduire une réponse immunitaire à médiation humorale et/ou cellulaire face à une infection donnée (cf figure 41).

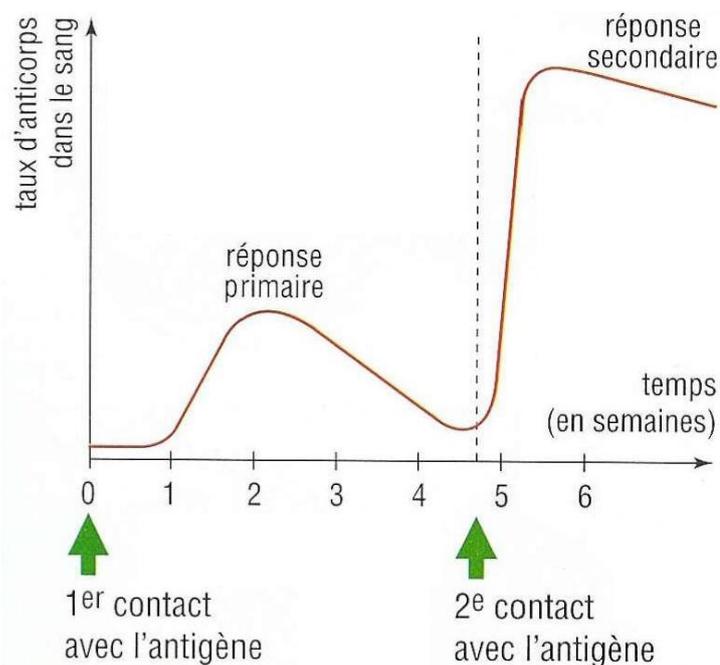


Figure 41 : graphique(97) représentant le principe de la vaccination. Suite au premier contact avec un antigène représentant la première injection de la vaccination, l'organisme réagit par une réponse dite primaire. Celle-ci produit un taux d'anticorps faible dans le sang. Au second contact avec ce même antigène correspondant à la deuxième injection vaccinale, l'organisme répond par une réponse dite secondaire. Celle-ci est beaucoup plus rapide et avec une production d'anticorps nettement supérieure à la réponse primaire.

3.2 L'impact du sport sur la réponse vaccinale

Le principe de vaccination étant défini, quel est l'impact de la pratique sportive sur la réponse vaccinale ?

Les réponses à cette question ne vont pas toutes dans le même sens.

3.2.1 Aucune amélioration

En 1996, Gleeson et al.(98) comparent l'effet de la vaccination de pneumovax 23 sur 20 nageurs d'élite, après 12 semaines de formation intensive, à celle de 19 témoins sédentaires. Les deux groupes suivis produisent des anticorps contre les antigènes pneumococciques de manière équivalente.

Un an plus tard, Bruunsgaard et al.(99) aboutissent à une conclusion semblable : aucune différence significative du taux d'anticorps produits, spécifiques à l'anatoxine diphtérique et tétanique, n'est observée entre 22 triathlètes et le groupe témoin. L'étude est réalisée sur deux semaines et la vaccination anti tétanique et anti diphtérique est réalisée après une compétition (demi-ironman) chez les triathlètes.

Selon ces deux études, l'activité sportive n'aurait aucune influence sur la qualité de la réponse vaccinale.

3.2.2 Légère amélioration

Ce n'est qu'en 2003 que Whitham et Blannin(100) s'intéressent à la réponse de la vaccination antigrippale portant sur deux groupes : l'un suivant un entraînement physique intense, l'autre étant le groupe témoin. Des prélèvements sanguins sont effectués J0, J2, J4, J7, J10, J14 et 12 mois de la vaccination antigrippale afin d'étudier le taux d'IgG produit. Comme le montre la figure 42 ci-dessus illustrant l'expérience, une différence du taux d'IgG entre les deux groupes apparaît dès le 1^{er} jour jusqu'au 10^{ème} jour. A partir de J14, le taux d'IgG est le même pour les deux groupes. Lors du dernier prélèvement, au 12^{ème} mois, pour le groupe sportif la concentration d'IgG reste élevée contrairement au groupe témoin.

La pratique d'une activité sportive posséderait donc un effet bénéfique lors des premiers jours suivant la vaccination et qui persisterait plus longtemps par rapport aux sujets non sportifs.

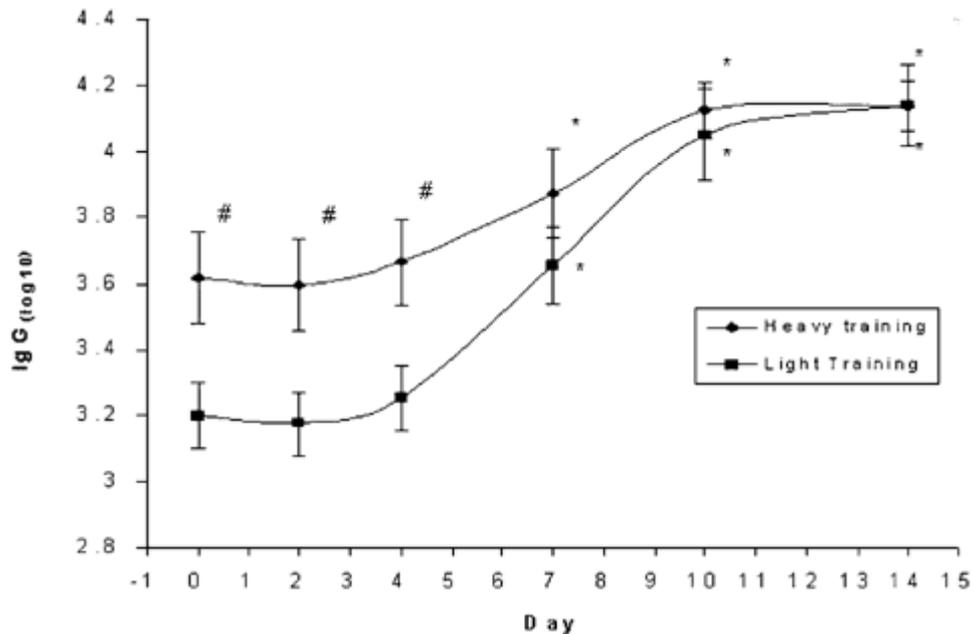


Figure 42 : graphique(64) illustrant l'expérience de Whitham et Blannin(14). Sur l'axe des abscisses est représenté le nombre de jour et sur l'axe des ordonnées le taux d'IgG produit. J0 correspond au jour d'injection du vaccin anti-grippal. Mise en évidence de l'effet positif d'un entraînement sportif durant les 10 premiers jours puis à J14, le taux d'IgG est sensiblement le même chez les sujets entraînés et les sujets non entraînés.

3.2.3 Les différences hommes/femmes

Plus récemment, en 2007, Edward et col(101) n'étudient pas le sport de façon générale mais uniquement les exercices excentriques (étirement du bras). Pour son étude, la vaccination antigrippale a lieu 6 heures après la fin des exercices dans le bras dominant. Après dosage des titres d'anticorps, Edwards et col constatent que le titre d'anticorps est renforcé suite à l'exercice uniquement chez les femmes. Une amélioration de la réponse à médiation cellulaire n'est apparue que chez les hommes.

3.2.4 Bilan

Il est donc difficile de répondre à la question par une réponse précise au vu des nombreux résultats divergents. Les études réalisées ne sont malheureusement pas suffisantes pour affirmer d'un effet positif. Pour conclure des études ci-dessus, à priori, l'activité physique n'aurait pas d'impact sur la qualité vaccinale mais ce sujet reste à approfondir.

Il semblerait tout de même que l'exercice excentrique aurait un effet bénéfique sur la vaccination.

3.3 Les IgA thérapeutiques

Dans la troisième partie, nous avons mis en évidence, dans la majorité des cas, une diminution du taux d'IgA et une incidence plus marquée d'URTI à la suite d'une activité sportive intense.

En 1996, Lindberg et Berglund(102) étudient l'impact d'un traitement sous IgA, combiné à des exercices physiques, sur l'apparition d'infections respiratoires.

14 canoéistes professionnels suivent un entraînement physique d'intensité moyenne combinée avec 17 jours de traitement sous IgA nasale : IgAbuline®, Immuno AG®, Vienne et Autriche. Ces immunoglobulines n'ont pas été choisies au hasard, elles contiennent des taux importants d'anticorps dirigés contre les germes pathogènes de la sphère ORL.

Les résultats montrent un taux identique d'IgA au niveau du nasopharynx avant, pendant et après le traitement. Au contraire, le taux d'IgA salivaire a augmenté de manière significative. Il est passé d'une valeur moyenne de 147 ng/mL à 410 pg/mL au cours du traitement. A la fin du traitement, le taux d'IgA salivaire a diminué jusque 244 pg/mL. Concernant l'apparition d'URTI, les athlètes ayant reçu les IgA nasales n'ont aucun signe d'URTI et sont considérés comme étant en bonne santé 14,5 jours sur les 17 d'entraînements.

En parallèle, le groupe d'étudiants non formés contrôle a un taux d'IgA au niveau du nasopharynx similaire au groupe des canoéistes. Pour les IgA nasales, le groupe témoin montre 12,3 jours en bonne santé donc 2,2 jours de moins que pour les athlètes.

L'administration par voie intranasale d'immunoglobulines A totales chez des canoéistes montre un léger effet positif sur l'incidence des voies respiratoires hautes. Malheureusement, ces résultats ne suffisent pas pour affirmer l'effet positif de ces IgA nasales. De plus, ce traitement augmente uniquement les IgA salivaires alors que le taux d'IgA salivaire chez les canoéistes et les témoins reste similaire.

CONCLUSION :

Du sport ? oui ! Régulièrement ? oui ! Mais pas trop !

Déjà 400 avant J-C, Hippocrate avait compris le rôle important que joue le sport sur l'organisme en annonçant : « Le seul fait de s'alimenter ne suffit pas à maintenir l'homme en bonne santé, il doit également faire de l'exercice. Tout le monde, même les enfants ont besoin d'exercice ».

Le sport peut être comparé à un médicament. Comme celui-ci, il est étudié pour une cible précise mais agit à plusieurs niveaux de l'organisme de façon plus ou moins bénéfique. Dans notre cas, la cible est le système immunitaire, sur lequel, il permet de renforcer les défenses immunitaires.

Mais attention à trouver la bonne dose. Il ne faut pas abuser de ce « médicament » sinon il y a un risque d'apparition d'effets néfastes, dans notre cas l'immunosuppression. Si malgré ces conséquences négatives, le sportif poursuit ses entraînements alors il risque un surentraînement que l'on peut comparer au surdosage pour continuer la métaphore du médicament.

Le pharmacien a un rôle indispensable à jouer dans l'éducation du patient. Il peut rappeler à ce dernier la nécessité de la pratique sportive régulière pour le maintien d'un bon état de santé, l'informer sur les risques de la pratique intensive, jouer un rôle de conseil pour la prise en charge d'un athlète et lui rappeler les règles hygiéno diététiques basiques. Il peut également lui proposer des aides naturelles en cas de compétition ou d'entraînements intensifs prolongés.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Am I TH1 or TH2 or TH17? [Internet]. Wellness Alternatives of Penn Valley, CA. 2013 [cité 30 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.wellnessalternatives-stl.com/am-i-th1-or-th2-or-th17/>
2. Lymphocytes T helper [Internet]. [cité 30 mars 2016]. Disponible sur: <http://anne.decoester.free.fr/immuno/dico/42th.htm>
3. sfanfano. Les cellules dendritiques et l'orientation de la réponse adaptative (dernière version) — Acces [Internet]. [cité 30 mars 2016]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/immunité-et-vaccination/reponse-immunitaire/comprendre/immunité-innée/cd-et-orientation-de-la-reponse-adaptative-version-bis>
4. Chapitre 3. Le système immunitaire [Internet]. [cité 31 mars 2016]. Disponible sur: <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/21784/ch04.html>
5. Globules blancs (ou leucocytes) | Votre espace STL [Internet]. [cité 31 mars 2016]. Disponible sur: http://sites.crdp-aquitaine.fr/stl/lexique/globules-blancs-ou-leucocytes/h_cytokinePathway
6. h_cytokinePathway [Internet]. [cité 31 mars 2016]. Disponible sur: http://cgap.nci.nih.gov/Pathways/BioCarta/h_cytokinePathway
7. Tocilizumab: The First Interleukin-6-Receptor Inhibitor [Internet]. [cité 31 mars 2016]. Disponible sur: http://www.medscape.com/viewarticle/579368_2
8. Ducroz M. immuno [Internet]. 2007 [cité 17 févr 2016]. Disponible sur: <http://mikeducroz.pagesperso-orange.fr/immuno.htm>
9. Antibody Classification Stock Vector - Image: 38890457 [Internet]. [cité 17 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.dreamstime.com/royalty-free-stock-photography-antibody-classification-different-types-immunoglobulins-igg-iga-igd-ige-igm-image38890457>
10. Masson E. Infections ORL, immunodépression et stress liés à la pratique des activités physiques et sportives [Internet]. EM-Consulte. [cité 4 janv 2015]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/24017/infections-orl-immunodepression-et-stress-lies-a-l>
11. Frenour P. Six minutes de course par jour font gagner 3 ans de vie [Internet]. [cité 2 mai 2015]. Disponible sur: <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2014/07/29/22640-six-minutes-course-par-jour-font-gagner-3-ans-vie>
12. Schnohr P, O'Keefe JH, Marott JL, Lange P, Jensen GB. Dose of Jogging and Long-Term Mortality The Copenhagen City Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 10 févr 2015;65(5):411-9.
13. OMS | Recommandations mondiales en matière d'activité physique pour la santé [Internet]. WHO. [cité 15 mars 2016]. Disponible sur: http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommandations/fr/
14. Yannick Guezennec. Table ronde 3 : Sport et Immunité [Internet]. [cité 27 nov 2014]. Disponible sur: <http://franceolympique.com/files/File/actions/sante/colloques/bourdinkoulmannchennaoui.pdf>
15. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Markoff PA, Balk-Lamberton AJ, Yang H, Chritton DB, et al. The effects of moderate exercise training on natural killer cells and acute upper respiratory tract infections. *Int J Sports Med*. déc 1990;11(6):467-73.
16. Smith JA, Telford RD, Baker MS, Hapel AJ, Weidemann MJ. Cytokine immunoreactivity in plasma does not change after moderate endurance exercise. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. oct 1992;73(4):1396-401.

17. Gómez-Banoy N, Mockus I, Aranzalez LH, Zambrano JM. Changes to circulating inflammatory cytokines in response to moderate exercise. *J Sports Med Phys Fitness*. févr 2016;56(1-2):100-4.
18. Tiollier E. Exercice, immunoglobuline A salivaire et infections du tractus respiratoire. *Sci Mot*. 2005;(56):11-41.
19. Mackinnon LT, Hooper S. Mucosal (secretory) immune system responses to exercise of varying intensity and during overtraining. *Int J Sports Med*. oct 1994;15 Suppl 3:S179-83.
20. Nieman DC, Henson DA, Fagoaga OR, Utter AC, Vinci DM, Davis JM, et al. Change in salivary IgA following a competitive marathon race. *Int J Sports Med*. janv 2002;23(1):69-75.
21. McDowell SL, Chaloea K, Housh TJ, Tharp GD, Johnson GO. The effect of exercise intensity and duration on salivary immunoglobulin A. *Eur J Appl Physiol*. 1991;63(2):108-11.
22. Reid MR, Drummond PD, Mackinnon LT. The effect of moderate aerobic exercise and relaxation on secretory immunoglobulin A. *Int J Sports Med*. févr 2001;22(2):132-7.
23. Fahlman MM, Engels HJ, Morgan AL, Kolokouri I. Mucosal IgA response to repeated wingate tests in females. *Int J Sports Med*. févr 2001;22(2):127-31.
24. MacKinnon LT, Jenkins DG. Decreased salivary immunoglobulins after intense interval exercise before and after training. *Med Sci Sports Exerc*. juin 1993;25(6):678-83.
25. Nieman DC, Henson DA, Gusewitch G, Warren BJ, Dotson RC, Butterworth DE, et al. Physical activity and immune function in elderly women. *Med Sci Sports Exerc*. juill 1993;25(7):823-31.
26. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Henson DA, Koch AJ, Butterworth DE, Fagoaga OR, et al. Immune response to exercise training and/or energy restriction in obese women. *Med Sci Sports Exerc*. mai 1998;30(5):679-86.
27. Weidner TG, Cranston T, Schurr T, Kaminsky LA. The effect of exercise training on the severity and duration of a viral upper respiratory illness. *Med Sci Sports Exerc*. nov 1998;30(11):1578-83.
28. Weidner T, Schurr T. Effect of exercise on upper respiratory tract infection in sedentary subjects. *Br J Sports Med*. août 2003;37(4):304-6.
29. SVT - Lycée Jaufré Rudel - Blaye - RR- 233 [Internet]. [cité 24 mars 2016]. Disponible sur: <http://raymond.rodriquez1.free.fr/Textes/233.htm>
30. Pyne DB, Baker MS, Fricker PA, McDonald WA, Telford RD, Weidemann MJ. Effects of an intensive 12-wk training program by elite swimmers on neutrophil oxidative activity. *Med Sci Sports Exerc*. avr 1995;27(4):536-42.
31. Prieto-Hinojosa A, Knight A, Compton C, Gleeson M, Travers PJ. Reduced thymic output in elite athletes. *Brain Behav Immun*. juill 2014;39:75-9.
32. Nieman DC, Miller AR, Henson DA, Warren BJ, Gusewitch G, Johnson RL, et al. Effect of high-versus moderate-intensity exercise on lymphocyte subpopulations and proliferative response. *Int J Sports Med*. mai 1994;15(4):199-206.
33. Witard OC, Turner JE, Jackman SR, Tipton KD, Jeukendrup AE, Kies AK, et al. High-intensity training reduces CD8+ T-cell redistribution in response to exercise. *Med Sci Sports Exerc*. sept 2012;44(9):1689-97.
34. Tomasi TB, Trudeau FB, Czerwinski D, Erredge S. Immune parameters in athletes before and after strenuous exercise. *J Clin Immunol*. juill 1982;2(3):173-8.
35. Pedersen BK, Tvede N, Hansen FR, Andersen V, Bendix T, Bendixen G, et al. Modulation of natural killer cell activity in peripheral blood by physical exercise. *Scand J Immunol*. juin 1988;27(6):673-8.
36. Gleeson M, McDonald WA, Cripps AW, Pyne DB, Clancy RL, Fricker PA. The effect on immunity of long-term intensive training in elite swimmers. *Clin Exp Immunol*. oct 1995;102(1):210-6.
37. Nieman DC. Immune response to heavy exertion. *J Appl Physiol*. 1 mai 1997;82(5):1385-94.

38. Ostrowski K, Hermann C, Bangash A, Schjerling P, Nielsen JN, Pedersen BK. A trauma-like elevation of plasma cytokines in humans in response to treadmill running. *J Physiol*. 15 déc 1998;513(Pt 3):889-94.
39. DeRijk RH, Boelen A, Tilders FJ, Berkenbosch F. Induction of plasma interleukin-6 by circulating adrenaline in the rat. *Psychoneuroendocrinology*. 1994;19(2):155-63.
40. Fig. 7. Augmentation de la transcription de gènes codant différentes... - Scientific Figure on ResearchGate [Internet]. [cité 28 avr 2016]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/240058905_fig7_Fig-7-Augmentation-de-la-transcription-de-genes-codant-differentes-cytokines-pro
41. Nieman DC, Dumke CI, Henson DA, McAnulty SR, McAnulty LS, Lind RH, et al. Immune and oxidative changes during and following the Western States Endurance Run. *Int J Sports Med*. oct 2003;24(7):541-7.
42. Mackinnon LT, Ginn E, Seymour GJ. Decreased salivary immunoglobulin A secretion rate after intense interval exercise in elite kayakers. *Eur J Appl Physiol*. août 1993;67(2):180-4.
43. Tiollier E, Gomez-Merino D, Burnat P, Jouanin J-C, Bourrilhon C, Filaire E, et al. Intense training: mucosal immunity and incidence of respiratory infections. *Eur J Appl Physiol*. janv 2005;93(4):421-8.
44. Novas AMP, Rowbottom DG, Jenkins DG. Tennis, incidence of URTI and salivary IgA. *Int J Sports Med*. avr 2003;24(3):223-9.
45. Tharp GD. Basketball exercise and secretory immunoglobulin A. *Eur J Appl Physiol*. 1991;63(3-4):312-4.
46. Krzywkowski K, Petersen EW, Ostrowski K, Link-Amster H, Boza J, Halkjaer-Kristensen J, et al. Effect of glutamine and protein supplementation on exercise-induced decreases in salivary IgA. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. août 2001;91(2):832-8.
47. Gleeson M, Pyne DB, Austin JP, Lynn Francis J, Clancy RL, McDonald WA, et al. Epstein-Barr virus reactivation and upper-respiratory illness in elite swimmers. *Med Sci Sports Exerc*. mars 2002;34(3):411-7.
48. Peters EM, Bateman ED. Ultramarathon running and upper respiratory tract infections. An epidemiological survey. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk*. 1 oct 1983;64(15):582-4.
49. FATIGUE ET ACTIVITE PHYSIQUE. ORIGINE, MECANISMES ET CONSEQUENCES [Internet]. 2010 [cité 28 avr 2016]. Disponible sur: <http://blog.doctissimo.fr/shureido/physique-mecanismes-consequences-11054079.html>
50. Nieman DC, Johanssen LM, Lee JW. Infectious episodes in runners before and after a roadrace. *J Sports Med Phys Fitness*. sept 1989;29(3):289-96.
51. Müns G, Singer P, Wolf F, Rubinstein I. Impaired nasal mucociliary clearance in long-distance runners. *Int J Sports Med*. mai 1995;16(4):209-13.
52. Fondell E, Lagerros YT, Sundberg CJ, Lekander M, Bälter O, Rothman KJ, et al. Physical activity, stress, and self-reported upper respiratory tract infection. *Med Sci Sports Exerc*. févr 2011;43(2):272-9.
53. Hellard P, Avalos M, Guimaraes F, Toussaint J-F, Pyne DB. Training-related risk of common illnesses in elite swimmers over a 4-yr period. *Med Sci Sports Exerc*. avr 2015;47(4):698-707.
54. L'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien ou axe du stress. | Vulgariz [Internet]. [cité 28 avr 2016]. Disponible sur: <http://vulgariz.com/cerveau/psychologie/les-amis-font-reellement-du-bien-tant-sur-le-plan-moral-que-physique/attachment/axe-stress-cortisol/>
55. 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*. nov 1992;13(8):577-80.
56. tiollier E, Gomez D, Chennaoui M, Drogou C, Filaire E, Guezennec CY. Exercice, immunoglobuline A salivaire et infections du tractus respiratoire - Cairn.info [Internet]. 2005

- [cité 15 févr 2015]. Disponible sur:
http://www.cairn.info/zen.php?ID_ARTICLE=SM_056_0011
57. 30311 [Internet]. [cité 28 avr 2016]. Disponible sur:
<http://titan.medhyg.ch/mh/formation/art/30311.html>
 58. Shephard RJ. Immune changes induced by exercise in an adverse environment. *Can J Physiol Pharmacol.* mai 1998;76(5):539-46.
 59. Malm C. Exercise immunology: the current state of man and mouse. *Sports Med Auckl NZ.* 2004;34(9):555-66.
 60. Eichner ER. Infection, Immunity, and Exercise. What to Tell Patients? *Phys Sportsmed.* 1993;21(1).
 61. Lehmann M, Dickhuth HH, Gendrisch G, Lazar W, Thum M, Kaminski R, et al. Training-overtraining. A prospective, experimental study with experienced middle- and long-distance runners. *Int J Sports Med.* oct 1991;12(5):444-52.
 62. Halson SL, Lancaster GI, Jeukendrup AE, Gleeson M. Immunological responses to overreaching in cyclists. *Med Sci Sports Exerc.* mai 2003;35(5):854-61.
 63. Bricout V-A, Guinot M, Duclos M, Koulmann N, Serrurier B, Brun J-F, et al. Position de consensus: apport des examens biologiques dans le diagnostic de surentraînement. *Sci Sports.* déc 2006;21(6):319-50.
 64. Guezennec Y. Table ronde 3 : Sport et Immunité [Internet]. Disponible sur:
<http://franceolympique.com/files/File/actions/sante/colloques/bourdinkoulmannchennaoui.pdf>
 65. Keast D, Cameron K, Morton AR. Exercise and the immune response. *Sports Med Auckl NZ.* avr 1988;5(4):248-67.
 66. Open Window Theory [Internet]. 2012 [cité 4 févr 2015]. Disponible sur:
<http://www.exercisemed.org/research-blog/open-window-theory.html>
 67. Figure 1. The "open window theory". Moderate exercise causes mild... - Scientific Figure on ResearchGate [Internet]. [cité 22 mars 2016]. Disponible sur:
https://www.researchgate.net/figure/7016001_fig1_Figure-1-The-''open-window-theory''-Moderate-exercise-causes-mild-immune-changes-in
 68. Chatard J-C. Sport et santé: quelle activité physique pour quelle santé ? Université de Saint-Etienne; 2005. 252 p.
 69. Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL, Hsieh CC. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med.* 6 mars 1986;314(10):605-13.
 70. Miletic ID, Schiffman SS, Miletic VD, Sattely-Miller EA. Salivary IgA secretion rate in young and elderly persons. *Physiol Behav.* juill 1996;60(1):243-8.
 71. Della Gatta PA, Garnham AP, Peake JM, Cameron-Smith D. Effect of exercise training on skeletal muscle cytokine expression in the elderly. *Brain Behav Immun.* juill 2014;39:80-6.
 72. Kohut ML, Cooper MM, Nickolaus MS, Russell DR, Cunnick JE. Exercise and psychosocial factors modulate immunity to influenza vaccine in elderly individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* sept 2002;57(9):M557-62.
 73. Gleeson M, Bishop N, Oliveira M, McCauley T, Tauler P. Sex differences in immune variables and respiratory infection incidence in an athletic population. *Exerc Immunol Rev.* 2011;17:122-35.
 74. Brown FF, Bigley AB, Sherry C, Neal CM, Witard OC, Simpson RJ, et al. Training status and sex influence on senescent T-lymphocyte redistribution in response to acute maximal exercise. *Brain Behav Immun.* juill 2014;39:152-9.
 75. Dhabhar FS. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res.* mai 2014;58(2-3):193-210.
 76. Cohen S, Herbert TB. Health psychology: psychological factors and physical disease from the perspective of human psychoneuroimmunology. *Annu Rev Psychol.* 1996;47:113-42.

77. Walsh NP, Oliver SJ. Exercise, immune function and respiratory infection: An update on the influence of training and environmental stress. *Immunol Cell Biol.* févr 2016;94(2):132-9.
78. Béné MC, Modric E, Massin F, Kolopp-Sarda MN, Faure GC. Infections ORL, immunodépression et stress liés à la pratique des activités physiques et sportives. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues07651597v0016i0501000831](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/07651597v0016i0501000831) [Internet]. [cité 24 mars 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/24017/resultatrecherche/1>
79. Debois N. De l'anxiété aux émotions compétitives : Etat de la recherche sur les états affectifs en psychologie du sport. *Staps.* 1 sept 2003;no 62(3):21-42.
80. Troisième partie le stress positif et le stress négatif [Internet]. [cité 28 mars 2016]. Disponible sur: <http://tpesportsvt.e-monsite.com/pages/troisieme-partie.html>
81. Raglin JS. Anxiety and sport performance. *Exerc Sport Sci Rev.* 1992;20:243-74.
82. Wallaert B. Impact de l'activité physique sur l'immunité. Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.
83. Haute Autorité de Santé - Avis favorable de la HAS concernant le ré-entraînement à l'exercice sur machine (vélo ou tapis de marche) dans les maladies respiratoires chroniques. [Internet]. [cité 4 janv 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_553611/fr/avis-favorable-de-la-has-concernant-le-re-entrainement-a-l-exercice-sur-machine-velo-ou-tapis-de-marche-dans-les-maladies-respiratoires-chroniques
84. Jones AW, Cameron SJS, Thatcher R, Beecroft MS, Mur LAJ, Davison G. Effects of bovine colostrum supplementation on upper respiratory illness in active males. *Brain Behav Immun.* juill 2014;39:194-203.
85. Health And Food : Sport intensif: quel impact sur l'immunité? [Internet]. [cité 28 oct 2014]. Disponible sur: <http://www.healthandfood.fr/article/1151/show>
86. Cox AJ, Pyne DB, Saunders PU, Fricker PA. Oral administration of the probiotic *Lactobacillus fermentum* VRI-003 and mucosal immunity in endurance athletes. *Br J Sports Med.* mars 2010;44(4):222-6.
87. Gleeson M, Bishop N, Oliveira M, Tauler P. Daily probiotic's (*Lactobacillus casei shirota*) reduction of infection incidence in athletes. 2011 [cité 29 mars 2016]; Disponible sur: <https://dspace.lboro.ac.uk/dspace-jspui/handle/2134/10571>
88. Aloulou I, Manetta J, Dumortier M, Brandou F, Varlet-Marie E, Fédou C, et al. Effets en miroir de l'entraînement et du surentraînement sur la fonction somatotrope et la balance glucidolipidique à l'exercice. *Sci Sports.* déc 2003;18(6):305-7.
89. Nieman DC, Pedersen BK. Exercise and Immune Function. *Sports Med.* 23 sept 2012;27(2):73-80.
90. SSE #69: Immunity in Athletes: Current Issues [Internet]. Gatorade Sports Science Institute. [cité 10 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.gssiweb.org:80/Article/sse-69-immunity-in-athletes-current-issues>
91. Fischer CP, Hiscock NJ, Penkowa M, Basu S, Vessby B, Kallner A, et al. Supplementation with vitamins C and E inhibits the release of interleukin-6 from contracting human skeletal muscle. *J Physiol.* 15 juill 2004;558(Pt 2):633-45.
92. Peters EM, Goetzsche JM, Grobbelaar B, Noakes TD. Vitamin C supplementation reduces the incidence of post-race symptoms of upper-respiratory-tract infection in ultramarathon runners. *Am J Clin Nutr.* févr 1993;57(2):170-4.
93. Berman S, Duclos M, Guinot M, Jacomet Y, Palazzetti S. Sport et biologie [Internet]. [cité 2 août 2015]. Disponible sur: http://bernard.lefort.pagesperso-orange.fr/documents_captures/Formation-biologie-medicale-Sport-et-biologie.pdf
94. Nieman DC, Henson DA, McAnulty SR, McAnulty LS, Morrow JD, Ahmed A, et al. Vitamin E and immunity after the Kona Triathlon World Championship. *Med Sci Sports Exerc.* août 2004;36(8):1328-35.

95. Mackinnon LT, Hooper SL. Plasma glutamine and upper respiratory tract infection during intensified training in swimmers. *Med Sci Sports Exerc.* mars 1996;28(3):285-90.
96. Castell LM, Poortmans JR, Newsholme EA. Does glutamine have a role in reducing infections in athletes? *Eur J Appl Physiol.* 1996;73(5):488-90.
97. la vaccination - le site de M.MULLER [Internet]. [cité 22 mars 2016]. Disponible sur: <https://sites.google.com/site/lesitedemmuller/la-vaccination-utilisation-des-anticorps-pour-la-protection-de-l-organisme-a-long-terme>
98. Gleeson M, Pyne DB, McDonald WA, Clancy RL, Cripps AW, Horn PL, et al. Pneumococcal antibody responses in elite swimmers. *Clin Exp Immunol.* août 1996;105(2):238-44.
99. Bruunsgaard H, Hartkopp A, Mohr T, Konradsen H, Heron I, Mordhorst CH, et al. In vivo cell-mediated immunity and vaccination response following prolonged, intense exercise. *Med Sci Sports Exerc.* sept 1997;29(9):1176-81.
100. Whitham M, Blannin AK. The effect of exercise training on the kinetics of the antibody response to influenza vaccination. *J Sports Sci.* déc 2003;21(12):991-1000.
101. Edwards KM, Burns VE, Allen LM, McPhee JS, Bosch JA, Carroll D, et al. Eccentric exercise as an adjuvant to influenza vaccination in humans. *Brain Behav Immun.* févr 2007;21(2):209-17.
102. Lindberg K, Berglund B. Effect of treatment with nasal IgA on the incidence of infectious disease in world-class canoeists. *Int J Sports Med.* avr 1996;17(3):235-8.

Nom : Véron

Prénom : Marine

Titre de la thèse : L'impact du sport sur le système immunitaire

Mots-clés : sport modéré, sport intense, surentrainement, immunité

Résumé : La pratique sportive a toujours été perçue comme bénéfique pour l'état de santé des individus. Pour voir apparaître une immunostimulation, le sport doit être réalisé de façon régulière et modérée. Une pratique sportive intensive voir un surentrainement provoque l'effet inverse, c'est-à-dire une immunodéficience.

Le sport induit des changements immunitaires dépendant de caractéristiques propres à chaque individu comme l'âge, le sexe, la génétique, le degré de stress du sportif et varie également en fonction du sport pratiqué.

En complément des règles hygièno diététiques, il existe des compléments alimentaires qui limitent l'apparition des risques du sport intense sur l'immunité

Membres du jury :

Président : HERMANN Emmanuel, Professeur d'Immunologie, Maître de Conférences – Faculté de Pharmacie de LILLE

Assesseur(s) : BERTIN Benjamin, Professeur d'Immunologie, Maître de Conférences – Faculté de Pharmacie de LILLE

Membre(s) extérieur(s) : DEBELS Marie-José, Docteur en Pharmacie