

Impact de différentes modalités d'activité physique sur la croissance du cancer de la prostate et la cachexie associée. Mise en place d'un protocole expérimental sur des souris

Arthur Dieumegard

▶ **To cite this version:**

Arthur Dieumegard. Impact de différentes modalités d'activité physique sur la croissance du cancer de la prostate et la cachexie associée. Mise en place d'un protocole expérimental sur des souris. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03337223

HAL Id: dumas-03337223

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03337223

Submitted on 7 Sep 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License



Impact de différentes modalités d'Activité Physique sur la croissance du cancer de la prostate et la cachexie associée

Mise en place d'un protocole expérimental sur des souris

Master 2 APA-S parcours APPCM
Approche Pluridisciplinaire des Pathologies Chroniques et Motrices

Présenté par : Arthur DIEUMEGARD

Sous la direction de : Amélie REBILLARD, Enseignante chercheuse

Année universitaire : 2020 – 2021

Remerciements :

Je tiens tout d'abord à remercier l'ensemble des professeurs du Master STAPS, Approche Pluridisciplinaire des Pathologies Chroniques et Motrices, pour l'enseignement que nous avons pu recevoir. Et plus particulièrement nos deux enseignantes référentes Anne-Hélène OLIVIER et Geneviève CABAGNO, pour leur investissement et leur suivi auprès de notre promotion durant ces deux années de master.

Je souhaite également remercier le laboratoire M2S et les personnes qui y travaillent, pour m'avoir accepté en stage ainsi que pour l'accueil lors de ce stage. Je remercie particulièrement Luz ORIFLA, responsable de l'animalerie et qui s'est occupé de la culture cellulaire ainsi que de l'injection des cellules cancéreuse pour ce projet. Je remercie également Brice MARTIN pour son aide apportée à plusieurs reprises lors de cette étude.

Je souhaite adresser des remerciements particuliers à Madame Amélie REBILLARD, enseignante chercheuse au laboratoire M2S de Rennes 2, ainsi que ma tutrice de stage et universitaire. Je la remercie d'avoir accepté de me recevoir pour ce stage. Je la remercie aussi pour le temps précieux accordé, pour m'avoir aidé à réaliser ce mémoire, mais aussi pour ses encouragements ainsi que son investissement dans l'aboutissement de mon projet professionnel.

Ensuite, je voudrai remercier Cindy RICHARD, doctorante de Amélie REBILLARD au laboratoire M2S. Merci de m'avoir aidé pour les différentes étapes de ce projet et de m'avoir transmis ce que tu as appris au cours de tes précédentes années de doctorat.

Enfin, je tiens à remercier mes proches, ma famille et mes amis pour leur soutien, leurs conseils et l'aide qu'ils ont pu m'apporter lors de la réalisation de ce travail, mais aussi tout au long de ces deux années de master.

Table des matières

Introduction 3

I : Revue de littérature 5

1. Le cancer de la prostate : généralités 5

1.1. Epidémiologie 5

1.1.1. Prévalence 5

1.1.2. Etiologie : facteurs de risque 7

1.1.2.1. Facteurs de risque non modifiables 7

1.1.2.2. Facteurs de risque modifiables 7

1.2. Développement du cancer de la prostate 11

1.2.1. Physiologie de la prostate : 11

1.2.2. Physiopathologie et classification du cancer de la prostate 11

1.3. Diagnostic et symptômes du cancer de la prostate 13

1.3.1. Diagnostic du cancer de la prostate : 13

1.3.2. Les différents symptômes du cancer de la prostate: 14

1.4. Traitements du cancer de la prostate et effets secondaires 16

2. Prise en charge par l'Activité Physique des patients atteints de cancer 19

2.1. Recommandations et modalités en terme d'Activité Physique : 19

2.2. Les différents bénéfices de l'Activité Physique chez les patients atteints de cancer de la prostate 20

2.2.1. Les bénéfices psychosociologiques 20

2.2.1.1. Qualité de vie 20

2.2.1.2. Dépression 21

2.2.1.3. Fatigue liée au cancer 22

2.2.2. Les bénéfices physiologiques : 22

2.2.2.1. Bénéfices sur les capacités cardio-respiratoires 22

2.2.2.2. Bénéfices sur la force et la masse musculaire 23

2.2.3. Les bénéfices sur la survie et sur la progression de la tumeur 24

2.2.3.1. Chez le patient 24

2.2.3.2. Chez l'animal : 26

2.2.3.3. Au niveau cellulaire : 29

II : Synthèse et objectifs : 30

III : Mise en place d'un protocole expérimental sur des souris : les effets d'un entrainement sur tapis sur le cancer de la prostate 32

1. Souris étudiées : 32

2. Design expérimental : 32

3. Méthode : 34
3.1. Protocole 34
3.1.1. Injection : 34
3.1.2. Programme d'AP sur roue : 35
3.1.3. Programme d'AP sur tapis : 35
3.1.4. Suivi des animaux : 36
3.1.4.1. Pesée de la nourriture et des souris : 36
3.1.4.2. Mesure de la tumeur : 37
3.1.5. Test de force : 37
3.1.6. Test VMA : 38
3.1.7. Euthanasie et prélèvements : 39
3.2. Analyse des données 39
4. Résultats 40
4.1. Distance parcourue durant les programmes d'AP pour les groupe CaPA et CaET : 40
4.2. Evolution de la croissance tumorale : 41
4.3. Evolution du poids des souris en pourcentage : 41
4.4. Poids des différents organes prélevés suite au sacrifice : 44
4.5. Poids des différents muscles prélevés suite au sacrifice : 46
4.6. Consommation alimentaire : 48
4.7. Résultats du test de force : 50
4.8. Résultat du test VMA : 50
5. Discussion 51
Conclusion 56
Bibliographie 57
Liste des abréviations : 74
Table des illustrations : 75
Table de référence des figures : 75
Table de référence des tableaux : 76
Annexes 1
Annexe 1 : séance d'accommodation au tapis 1
Annexe 2 : séance d'entrainement avec échauffement : 1
Annexe 3 : analyse statistique de l'évolution de la croissance tumorale : 2

Introduction

Le cancer est une des pathologies chroniques les plus répandues dans le monde. En 2015, il est la seconde cause de mortalité dans le monde, avec approximativement 8,8 millions de décès selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Il est donc responsable de près d'un décès sur 6 à l'échelle mondiale. De plus, environ un tiers des décès par cancer serait attribuable à des facteurs modifiables, tels qu'un IMC[1] important, une faible consommation de fruits et légumes, un manque d'Activité Physique (AP), ainsi que le tabagisme et la consommation d'alcool (OMS, 2015). Selon un des derniers rapports de l'OMS sur le cancer, il serait possible que le monde connaisse une augmentation de 60% des cas de cancer au cours des deux prochaines décennies si les tendances actuelles ne sont pas modifiées (OMS, 2020). Le cancer représente donc un véritable enjeu de santé publique.

Il existe une multitude de types de cancer différents. Les plus répandus sont le cancer du poumon, de la prostate, du sein, colorectal, du foie et de l'estomac. Chacun d'entre eux possède ses propres caractéristiques et se développe différemment, ce qui nécessite d'adapter le traitement et la prise en charge pour chacun d'eux. Parmi les principaux traitements, on trouve la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie ou encore la chirurgie. Cependant, ces traitements sont lourds et peuvent entraîner des complications, ce qui nécessite de mettre en place une prise en charge pluridisciplinaire pour contrer au mieux la maladie. Dans cette prise en charge, l'Activité Physique (AP) prend de plus en plus d'ampleur et peut constituer un élément très important pour le bien-être des patients atteints de cancer. L'AP peut avoir des effets sur la qualité de vie des patients, leur condition physique, sur les effets secondaires des traitements voire même dans certains cas sur la mortalité (Campbell et al., 2019) (Friedenreich et al., 2020).

Dans le cadre de ce mémoire, le type de cancer auquel nous allons nous intéresser est le cancer de la prostate. En France, il représente le cancer le plus fréquent chez l'homme (INSERM, 2019). La dernière revue de C. Friedenreich a démontré que la pratique d'AP en post-diagnostic pouvait réduire la mortalité liée au cancer de la prostate mais les recommandations restent aujourd'hui à définir. Chez l'animal, l'impact de l'AP sur la croissance tumorale ainsi que sur la cachexie associée (perte de poids corporel associé ou non à une perte de masse musculaire) sont encore mal connus. Plusieurs études ont été mises en place, mais les résultats obtenus sont controversés. On observe une grande diversité dans les

[1] IMC : Indice de Masse Corporelle

protocoles mis en place, avec des souris à fond génétique différent, des types de cancer de prostate différent et des protocoles d'AP divers et variés, rendant les interprétations difficiles.

Dans ce contexte, l'objectif de mon stage est de déterminer l'impact de différentes modalités d'AP sur la croissance tumorale et la cachexie associée au sein d'un même modèle murin de cancer de la prostate.

Dans un premier temps, nous aborderons quelques données épidémiologiques du cancer de la prostate, dont la prévalence et l'étiologie. Dans un second temps, nous verrons la physiopathologie de ce cancer. Cela nous permettra de mieux comprendre son développement et ses différents mécanismes. Nous aborderons également les symptômes associés ainsi que le diagnostic et les traitements. Puis nous finirons par étudier la prise en charge du cancer de la prostate par l'activité physique, chez l'homme, chez l'animal, mais aussi au niveau cellulaire avant de passer à notre protocole expérimental sur des souris.

I : Revue de littérature

1. Le cancer de la prostate : généralités

1.1.Epidémiologie

1.1.1. Prévalence

De nos jours, le cancer de la prostate est le second type de cancer le plus fréquent derrière le cancer du poumon dans la population générale, et le premier chez les hommes dans le monde. Le taux d'incidence de ce cancer a nettement augmenté ces dernières années. Nous ne comptions pas moins de 1,1 millions de cas dans le monde en 2012 (Adeloye et al., 2016), alors que ce taux d'incidence est passé à environ 1 276 106 nouveaux cas en 2018 (Bray et al., 2018a). Aux USA, un total de 221 000 hommes sont diagnostiqués comme atteints du cancer de la prostate en 2015 (Peisch et al., 2017). En France, son taux d'incidence est de 81.5 pour 100 000 personnes-années, ce qui fait environ 50 000 nouveaux cas par an, en 2015 également. Cela fait de lui le cancer le plus fréquent chez l'homme, mais aussi dans l'ensemble de la population française (INSERM, 2019). Cette augmentation de ce taux d'incidence dans l'ensemble de la planète, au cours des décennies précédentes, est en partie due à l'amélioration de son diagnostic plus précoce, grâce au dosage du PSA (Prostatic Specific Antigen) (Rawla, 2019).

Cependant, ces taux d'incidence ne sont pas les mêmes pour toutes les régions du monde. Il est le plus élevé dans les pays les plus développés comme en Océanie avec un taux d'incidence de 79,1 pour 100 000 personnes, suivie de l'Amérique du Nord et de l'Europe, avec des taux d'incidence qui s'élèvent à 73,8 et 62,1 respectivement. Alors qu'en Afrique et en Asie les taux d'incidence sont bien plus bas. Il est de 26,6 en Afrique et de seulement 11,5 en Asie (Rawla, 2019). Les raisons de ces différences entre les taux d'incidence de ces différentes régions de la planète sont encore mal connues. De récentes études ont identifié un facteur qui pourrait en être la cause. En Europe ainsi qu'aux USA, il y a environ 20 à 40% des cas de cancer de la prostate qui pourraient être dus à un sur-diagnostic par test du PSA (Quinn & Babb, 2002) (Draisma et al., 2009).

En 2018, le cancer de la prostate engendre un taux de mortalité de 358 989 pour 1 276 106 cas. Cela représente environ 3,8 % de tous les décès causés par le cancer chez les hommes (Rawla, 2019). Proportionnellement, le taux de mortalité en fonction du nombre de cas, a diminué ces dernières années, mais si l'on prend le nombre brut de décès, il a légèrement augmenté. Passant

de 300 000 en 2012 (Adeloye et al., 2016) à 358 989 cas en 2018. Cependant, le taux de mortalité, comme le taux d'incidence varie en fonction des différents pays. En effet, il est en diminution dans les régions plus développées comme en Amérique ou en France par exemple (INSERM, 2019). Malgré cette diminution, le taux de mortalité reste supérieur dans les pays plus développés. En 2018, il est le plus important en Amérique centrale, suivie de l'Océanie et de l'Europe. On retrouve les taux de mortalité les plus bas en Asie et dans le nord de l'Afrique. Cependant, proportionnellement au nombre de cas (taux d'incidence), la survie en cas du cancer de la prostate est nettement supérieure dans les pays développés que dans les pays sous-développés (Rawla, 2019). Il faut aussi savoir que la mortalité liée à ce cancer dépend aussi de son agressivité ainsi que de la présence ou non de métastase. La survie à 5 ans dans le cas d'un cancer de la prostate non métastasique est d'environ 99%, alors que dans le cas où il y a des métastases, elle est de seulement 30% (Gondos et al., 2008).

Ainsi, le cancer de la prostate possède une prévalence extrêmement importante puisqu'il est le second cancer le plus répandu dans le monde. Il est donc essentiel d'optimiser sa prise en charge et d'identifier des facteurs de prévention, mais aussi de nouvelles stratégies thérapeutiques comme l'AP.

1.1.2. Etiologie : facteurs de risque

1.1.2.1.Facteurs de risque non modifiables

Différents facteurs de risque associés au cancer de la prostate et sur lesquels on ne peut pas agir ont été identifiés :

- L'âge :

L'âge va fortement impacter la survenue du cancer de la prostate. En effet, le cancer de la prostate est la pathologie chronique la plus diagnostiquée chez les hommes âgés. On observe donc une augmentation des séniors atteints de cancer de la prostate, du fait de l'amélioration de l'espérance de vie, mais aussi de l'augmentation de l'utilisation du dosage PSA (récente technique qui permet de diagnostiquer le cancer de la prostate). Ainsi on observe une augmentation du risque de cancer de la prostate après 50 ans. De plus, l'âge moyen de survenue de ce cancer est 74 ans. (Bray et al., 2018) (Rawla, 2019).

- L'origine ethnique :

Des différences sont observées entre plusieurs populations qui possèdent des origines ethniques différentes. En effet, aux États-Unis, le risque de développer un cancer de la prostate est beaucoup plus élevé chez la population noire afro-américaine (157.6 versus 93.9), et le cancer semble plus agressif (Rawla, 2019). Cette disparité est associée à des différences génétiques, mais aussi à des conditions socio-économiques qui varient entre ces populations (soin, santé, dépistage…) (Kyle et al., 2004) (Hosain et al., 2011) (Wu & Modlin, 2012).

- Antécédents familiaux et facteurs génétiques

Le cancer de la prostate peut être qualifié de cancer familial. En effet, environ 20% des patients qui souffre de cancer de la prostate présentent des antécédents familiaux. Cela est dû non seulement à la génétique et à l'hérédité, mais aussi au mode de vie commun dans la famille et à l'exposition à certains environnements (Gallagher & Fleshner, 1998) (Rawla, 2019). Différentes études ont pu démontrer que le fond génétique héréditaire peut être associé à une augmentation du risque de cancer de la prostate d'environ 5%. Ainsi, il est possible de savoir s'ils ont est plus à risque en fonction des antécédents familiaux (Ferrís-i-Tortajada et al., 2011) (Rawla, 2019).

1.1.2.2.Facteurs de risque modifiables

D’autres facteurs de risques ont été identifiés, ces derniers sont modifiables et relèvent d’un changement de mode de vie. Il est donc possible d’agir dessus pour limiter le risque de développer un cancer de la prostate.

- L’alimentation

La nutrition est un facteur important lié au développement du cancer de la prostate. Certains aliments pourraient favoriser son développement tandis que d’autres pourraient permettre, au contraire de le ralentir. Le régime alimentaire des pays développés, dit régime alimentaire de type occidental, pourrait favoriser la survenue de cancer de la prostate. Il est généralement plus riche en graisses et en glucides que dans les pays en développement comme l’Asie et l’Afrique (Llaverias et al., 2010) (Rawla, 2019). Ainsi un régime alimentaire dit méditerranéen, plus léger et riche en fibre, fruit et légume, serait favorable contrairement à un régime de type occidental. Cependant ces données doivent être confirmés par la WCRF (World Cancer Research Fund)

Différents aliments ont été identifiés comme pouvant augmenter le risque d’avoir un cancer de la prostate, et d’autre, au contraire vont limiter ce risque.

Différents aliments pourraient avoir des effets sur la prévention du cancer de la prostate. Parmi eux, il y a les végétaux tel que les brocolis, les choux ou encore les navets (Joseph et al., 2004) (Stram et al., 2006). La consommation de tomate pourrait aussi avoir des effets bénéfiques. Elles possèdent des lycopènes, qui vont avoir de propriétés anti-oxydantes, et peuvent aussi agir sur les récepteurs d’androgènes (van Breemen & Pajkovic, 2008) (Erdman et al., 2009). Pour finir, la consommation de soja et de thé vert pourrait également réduire ce risque. On le voit notamment dans le régime alimentaire asiatique (Fujiki et al., 1998) (Rawla, 2019).

La consommation excessive de viande rouge pourrait avoir un impact sur la survenue du cancer de la prostate (Rohrmann et al., 2007) (Gibson et al., 2010). D’autant plus si elle est transformée et si elle est cuite à des températures élevées, cela produit des hydrocarbures aromatiques et de l'amine hétérocyclique mutagène. Ou encore si elle est grillée au barbecue, cela peut engendrer la formation de composés N-nitroso. Ces derniers peuvent endommager l'ADN par la production de radicaux libres (Kazerouni et al., 2001) (Sinha et al., 2009). Toutefois, ces preuves doivent être confirmées.

- Obésité

L’obésité est un facteur de risque important de cancer de la prostate. Un IMC important sera donc corrélé à un risque accru de cancer de la prostate. Cela est dû au fait que chez la population

obèse la production d'hormones sexuelles est déréglée, ainsi que l'insuline. Une insulino-resistance s'installe dans cette population, ce qui favoriser la croissance et la prolifération de cellules, dont les cellules cancéreuses. De plus, les cellules adipeuses, en grand nombre chez les personnes obèses, vont provoquer une inflammation systémique qui va aussi favoriser le développement du cancer de la prostate. Pour finir, en plus d'augmenter le risque de développer un cancer de la prostate, l'obésité peut augmenter l'agressivité du cancer et aussi augmenter sa mortalité (Kaaks & Stattin, 2010) (Fuentes et al., 2013) (Moreira et al., 2015).

- Tabac

La consommation de tabac va également représenter un risque de cancer de la prostate. Les études ont montré qu'il pouvait être corrélé avec une augmentation de ce risque si les personnes fumaient au moins un paquet de cigarette par jour. Il semblerait que la cigarette impact la production d'hormone sexuelle, cela l'augmente et produit donc un taux anormalement élevé de ces hormones circulant. Cela peut impacter la survenu de cancer de la prostate (Hiatt et al., 1994) (Nock et al., 2006) (Huncharek et al., 2010).

- Alcool

L'alcool est un facteur de risque bien connu de nombreuses pathologies chroniques, dont le cancer. Parmi les types de cancer concerné, on trouve le cancer de la prostate. L'alcool représente un facteur de risque si elle est consommée de manière excessive, c'est-à-dire plus de 15 grammes d'éthanol par jour quel que soit le type d'alcool ingéré (Hiatt et al., 1994) (Rizos et al., 2010) (Rawla, 2019). Cependant, l'alcool n'influence pas sur la mortalité du cancer de la prostate (Hsing et al., 1990) (Adami et al., 1992).

- Pesticides

Les pesticides sont utilisés en masse de nos jours, principalement dans le domaine de l'agriculture. Outre les effets néfastes qu'ils peuvent engendrer sur la planète, il semblerait qu'une exposition prolongée aux pesticides engendre des effets néfastes tels qu'une augmentation du risque de développer un cancer de la prostate. En effet, les pesticides contiennent des agents cancérigènes qui peuvent favoriser la formation de cancer, tel que le cancer de la prostate (INSERM, 2019). Par exemple, le pesticide atrazine semblerait favoriser la croissance des cellules du cancer de la prostate par l'activation de la protéine STAT3, selon une étude in vitro et in vivo (Hu et al., 2016).

- Inactivité :

L'inactivité physique se définit par l'incapacité à atteindre les niveaux d'AP recommandées par la santé. Selon l'OMS, le seuil de l'inactivité est de 9 MET/h[2] par semaine, soit environ 30 minutes d'AP modérée au moins 5 jours par semaine, ou 20 minutes d'AP à intensité élevée au moins 3 jours par semaine. Il a été prouvé que les personnes physiquement inactives sont 20 à 30 % plus exposées aux risques de décès en comparaison avec des personnes actives (Haileamlak, s. d.). Au niveau mondial, l'inactivité est responsable d'environ 7 % du diabète de type 2, de 10 % du cancer du sein et 10 % également du cancer du côlon (Lee et al., 2012). Peu d'études se sont intéressées au lien entre l'inactivité et le cancer de la prostate. Une seule a traité ce sujet, et a démontré que l'inactivité physique n'impactait pas l'incidence du cancer de la prostate, contrairement au cancer du sein ou du colon (Brenner et al., 2017).

Contrairement à l'inactivité, l'AP peut représenter un facteur de prévention du cancer de la prostate, mais indirectement. En effet, elle engendre différents bénéfices sur la santé et l'organisme qui peuvent produire des effets positifs sur la prévention de ce cancer. Selon le rapport de l'INSERM de 2019 (INSERM, 2019) intitulé « Activité physique, prévention et traitements des maladies chroniques », la pratique d'AP possède une place importante dans la prévention des maladies chroniques, dont le cancer. Différentes études se sont penchées sur la prévention du cancer de la prostate par l'AP. Ils ont observé que la relation entre la prévention du cancer de la prostate et l'AP reste faible. En effet, malgré les bénéfices que l'AP peut engendrer sur les capacités physiques et les composantes psycho-sociales, elle ne semble pas impacter directement la prévention de ce cancer (Liu et al., 2011) (Brown, Winters-Stone, et al., 2012a) (Shephard, 2017). Cependant, elle peut diminuer les développements de facteur de risque comme l'obésité. De plus, de manière générale, la pratique d'AP s'accompagne d'une bonne hygiène de vie, avec un bon régime alimentaire et une faible, voire une absence de consommation de tabac et d'alcool. Ce qui représente des bénéfices sur le risque du cancer de la prostate.

[2] Un MET : 3,5 mL d'O2 par minute et par kg, c'est une dépense énergétique.

1.2. Développement du cancer de la prostate

1.2.1. Physiologie de la prostate :

La prostate est une glande qui possède une double fonction, urinaire et génitale. Pour assurer cette double fonction, elle est située au croisement entre l'urètre et les canaux éjaculateurs (Seisen et al., 2012). La glande prostatique est constituée de quatre zones qui s'organisent autour de l'urètre dans sa verticalité, depuis le col vésical jusqu'au sphincter strié, représenté dans la figure 1 ci-dessous. Il y a la zone de transition, la zone centrale, mais aussi la zone périphérique. Elles sont faites de tissu glandulaire tubulo-alvéolaire. De plus, elles sont responsables de la sécrétion de liquide spermatique. Ce sont les trois zones glandulaires. La zone fibro-musculaire quant à elle, est responsable du déclenchement de la miction. Elle est constituée de fibres musculaires lisses (McNeal, 1981). Les trois zones de la région glandulaire de la prostate présentent des différences biologiques et histologiques. Mais dans chacune de ces trois zones, on retrouve une couche de cellules basales sous la membrane sécrétoire, des cellules endocrines-paracrines, mais aussi les canaux et les acini (McNeal, 1988). Au niveau cellulaire, la prostate est constituée d'une composante glandulaire et d'une autre stromale.

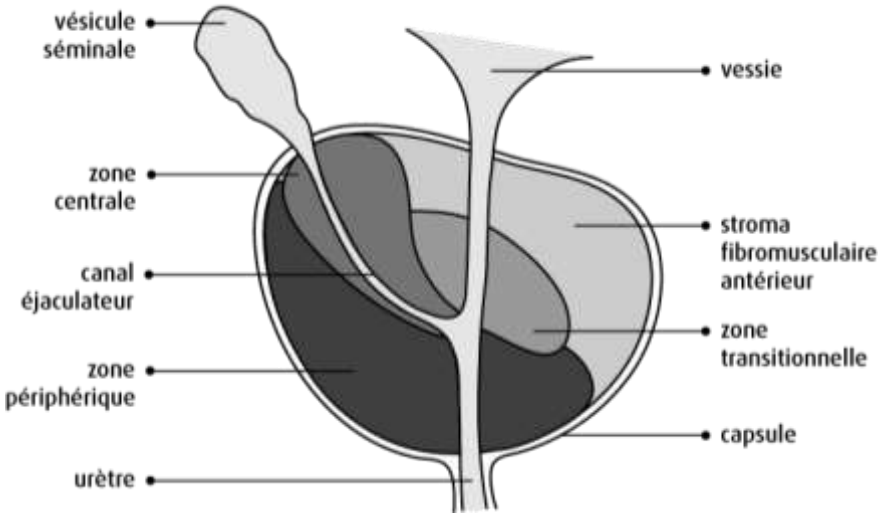


Figure 1 : physiologie de la prostate (Société canadienne du cancer)

1.2.2. Physiopathologie et classification du cancer de la prostate

Dans la grande majorité des cas de cancer de la prostate, soit 95%, il s'agit d'un adénocarcinome. C'est une tumeur maligne d'origine glandulaire. De plus, le point de départ provient des cellules sécrétrices des acini prostatiques. L'adénocarcinome de la prostate est le

plus souvent accompagné d'une superposition de tissu glandulaire bénin et de tissu néoplasique intraépithélial prostatique. La tumeur se développe dans la zone périphérique de la prostate dans 60 à 70% des cas. Autrement, elle se développe dans la zone de transition et, moins souvent, dans la zone centrale. La tumeur prostatique est dans un premier temps non invasive, mais lorsqu'elle progresse, elle peut s'étendre sur les organes et tissus voisins. Des métastases pourront être présentes au niveau ganglionnaire et osseux. L'observation et l'évaluation de ces métastases peuvent permettre d'évaluer l'avancée du cancer (Crawford, 2009) (Grozescu & Popa, 2017a) (G. Wang et al., 2018).

En 1992, Gleason a mis en place un système pour évaluer l'évolution de la tumeur et ainsi réaliser une classification tumorale. Cette dernière est basée sur la différenciation des cellules tumorales. Plus les cellules seront différenciées, plus le score de Gleason sera élevé. Un score élevé traduira une avancée importante du cancer et donc la présence d'une tumeur très agressive. Le score de Gleason repose sur des critères architecturaux présentés dans la figure 2, ci-dessous. Il y a 5 différents grades dans cette classification. Le stade 1 correspond à des cellules bien différenciées et le stade 5 à des cellules indifférenciées. Cependant, au vu de la présence d'une grande hétérogénéité des carcinomes prostatiques, les deux contingents tumoraux les plus imposants et les plus agressifs seront étudiés. On obtient donc un score entre 2 et 10. Selon ce score, trois groupes s'identifient.

. De 2 à 4, on trouve les tumeurs bien différenciées, de 5 à 7 les tumeurs moyennement différenciées et de 8 à 10, les tumeurs peu ou pas différenciées (Gleason, 1992) (Grozescu & Popa, 2017).

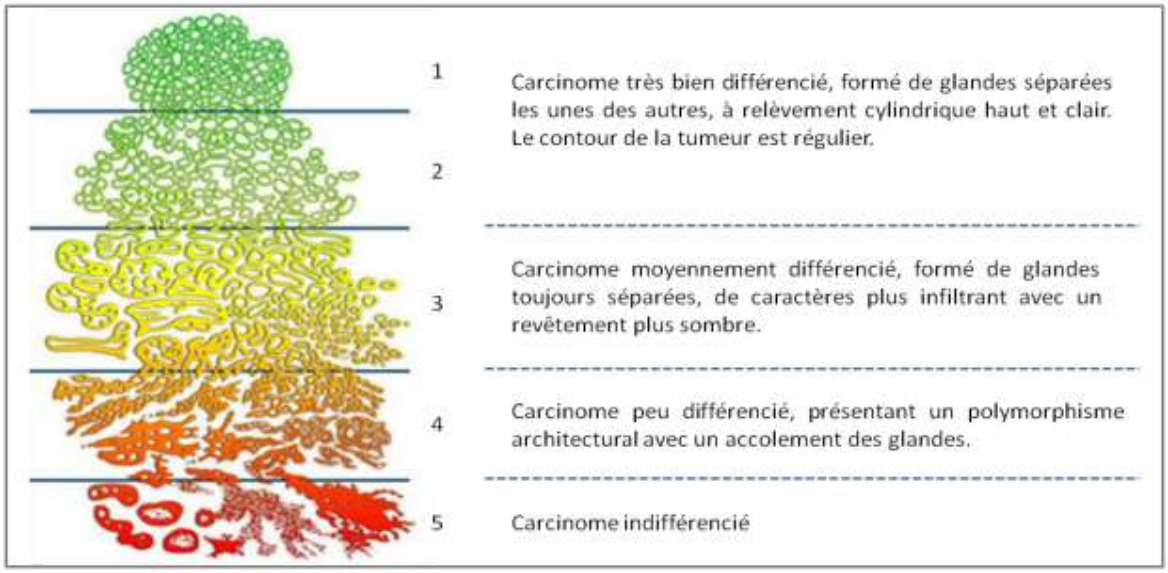
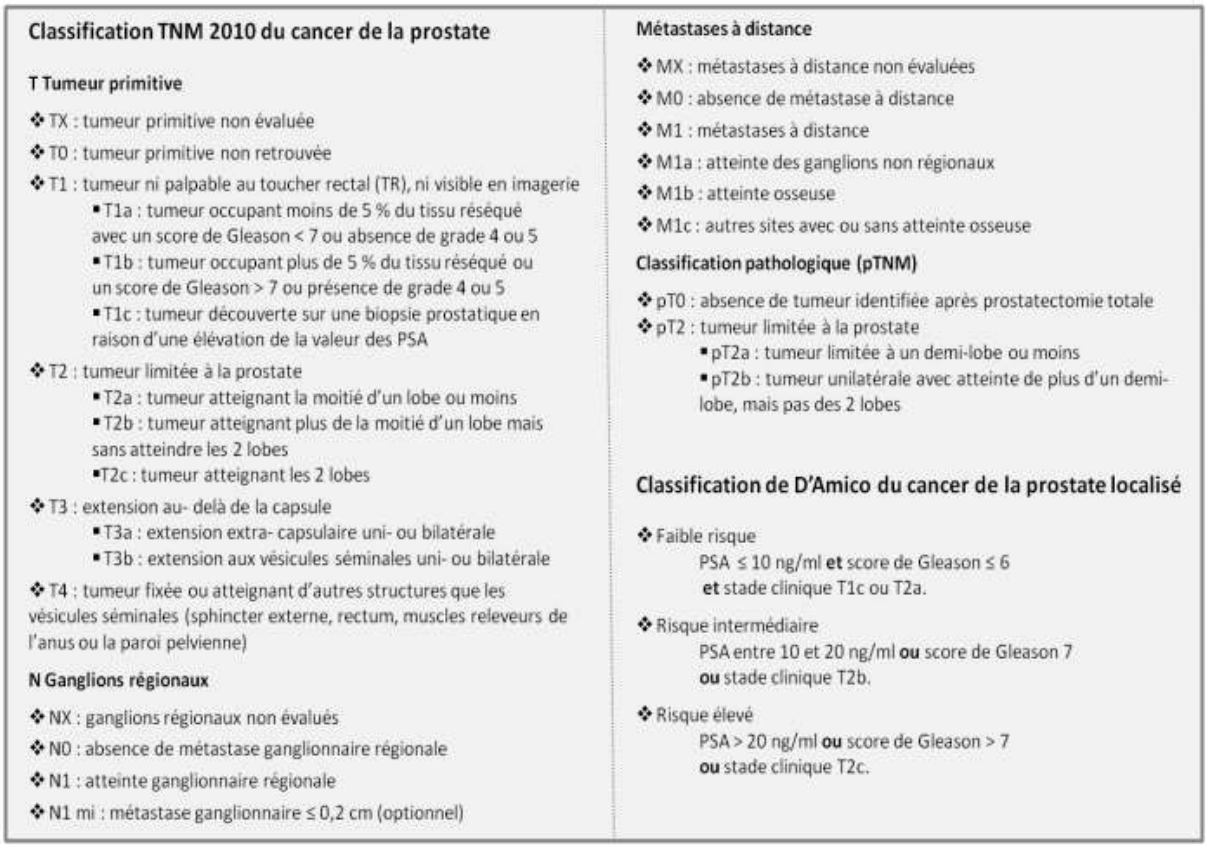


Figure 2 : Représentation des grades histologiques du cancer de la prostate (Gleason, 1992)

Le score de Gleason est corrélé avec l'agressivité de la tumeur ainsi que son volume, et donc à la mortalité liée au cancer.

En plus du score de Gleason, la classification TNM (Tumeur, Node, Métastase) est utilisée pour analyser le cancer et son avancée. La classification TNM est utilisée dans la majorité des types de cancer. Le T correspond à l'extension locale de la tumeur. Le N évalue l'atteinte des ganglions et le M pour les métastases (Salomon, 2013). Les détails de cette classification sont présentés en figure 3 ci-dessous. La classification TNM et le score de Gleason permettent d'évaluer l'avancée du cancer et d'établir une prise en charge et un traitement adapté par la suite.



Classification TNM 2010 du cancer de la prostate

T Tumeur primitive

- TX : tumeur primitive non évaluée
- T0 : tumeur primitive non retrouvée
- T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR), ni visible en imagerie
  - T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5
  - T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5
  - T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur des PSA
- T2 : tumeur limitée à la prostate
  - T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins
  - T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les 2 lobes
  - T2c : tumeur atteignant les 2 lobes
- T3 : extension au- delà de la capsule
  - T3a : extension extra- capsulaire uni- ou bilatérale
  - T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale
- T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou la paroi pelvienne)

N Ganglions régionaux

- NX : ganglions régionaux non évalués
- N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale
- N1 : atteinte ganglionnaire régionale
- N1 mi : métastase ganglionnaire ≤ 0,2 cm (optionnel)

Métastases à distance

- MX : métastases à distance non évaluées
- M0 : absence de métastase à distance
- M1 : métastases à distance
- M1a : atteinte des ganglions non régionaux
- M1b : atteinte osseuse
- M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

Classification pathologique (pTNM)

- pT0 : absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale
- pT2 : tumeur limitée à la prostate
  - pT2a : tumeur limitée à un demi-lobe ou moins
  - pT2b : tumeur unilatérale avec atteinte de plus d'un demi-lobe, mais pas des 2 lobes

Classification de D'Amico du cancer de la prostate localisé

- Faible risque
  PSA ≤ 10 ng/ml **et** score de Gleason ≤ 6
  et stade clinique T1c ou T2a.
- Risque intermédiaire
  PSA entre 10 et 20 ng/ml **ou** score de Gleason 7
  ou stade clinique T2b.
- Risque élevé
  PSA > 20 ng/ml **ou** score de Gleason > 7
  ou stade clinique T2c.

Figure 3 : classification TNM et classification d'Amico (Adapté de Salomon et al 2010)

1.3. Diagnostic et symptômes du cancer de la prostate

1.3.1. Diagnostic du cancer de la prostate :

Le diagnostic du cancer de la prostate se fait suivant plusieurs étapes. Cela va débuter par une consultation médicale. Le médecin va réaliser un toucher rectal. Celui-ci consiste à venir palper la prostate à travers la paroi du rectum. L'objectif du médecin est d'analyser la forme et la taille

de la prostate. Il regarde s'il détecte des anomalies au toucher (Grozescu & Popa, 2017b) (Merriel et al., 2018). En parallèle, le médecin va prescrire un dosage de PSA (Antigène Spécifique Prostatique) dans le sang. Ce dernier se réalise via une prise de sang et va permettre d'évaluer son taux. C'est une substance libérée dans le sang par la prostate, et un taux élevé de PSA est corrélé avec un risque de développer un cancer de la prostate. S'il est élevé, le médecin renouvelle le dosage à plusieurs semaines d'intervalle, cela permet de vérifier que ce taux élevé est constant. S'il est aussi élevé lors du deuxième dosage, il faudra réaliser une biopsie (Saini, 2016) (Grozescu & Popa, 2017b) (Fondation ARC, 2018). Cette dernière sera également réalisée si l'examen du toucher rectal relève des anomalies au niveau de la forme, de la consistance ou de la taille de la prostate.

La biopsie prostatique s'effectue sous anesthésie locale et grâce à une fine aiguille que l'on introduit par le rectum, afin de venir prélever une douzaine de fragments prostatiques à différents endroits de la glande. Ce prélèvement va permettre de mettre en évidence s'il y a ou non des cellules cancéreuses. En plus de cela, on pourra alors évaluer l'agressivité ainsi que la forme du cancer (Grozescu & Popa, 2017b) (Humphrey, 2017) (Ku et al., 2019).

Suite aux résultats de la biopsie, différents examens complémentaires pourront être réalisés comme une IRM (Imagerie par Résonnance Magnétique), la densitométrie, un scanner ou encore une scintigraphie osseuse. Ces différents examens vont permettre d'évaluer l'étendue du cancer, sa propagation ainsi que les métastases. Cela va permettre de mettre en place une prise en charge et un traitement le plus adapté possible (INCa) (Fondation ARC, 2018).

D'autres stratégies sont en cours de développement pour le diagnostic du cancer de la prostate. Notamment la découverte de nouveaux biomarqueurs alternatifs et prometteurs.

1.3.2. Les différents symptômes du cancer de la prostate:

Dans la majorité des cas, le cancer de la prostate est diagnostiqué suite à la présence de différents symptômes. Les plus courants et les plus relevés sont les LUTS (Lower Urinary Tract Symptom). Ces derniers impactent la capacité à uriner de manière normale et présentent différentes dysfonctions de la capacité urinaire, avec différents degrés d'atteintes.

Il existe différents types de LUTS, ils ont été répartis en trois catégories (Martin et al., 2008). Ces dernières sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Le flux urinaire :	Flux faible
	Flux intermittent
	Hésitation
	Flux presque inexistant
	Goutte à goutte
Les différents temps urinaires (la fréquence) :	Fréquent
	Nocturne (nycturie)
	Urgent
	Incontinence urinaire
Post-miction :	Vidange incomplète
	Dribblé après l'acte sexuel

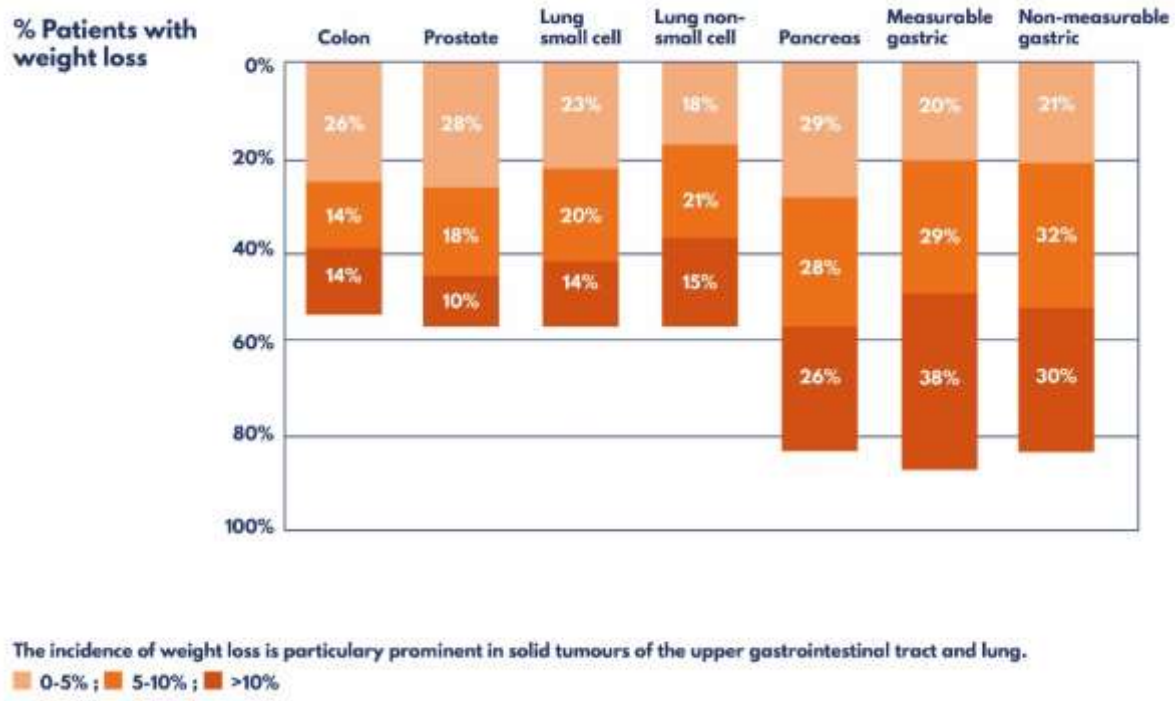
Tableau 1 : Présentations des trois catégories de LUTS

Ces différents types de LUTS permettent de relever les anomalies au niveau urinaire chez les patients, ce qui permet de mettre en place les examens pour le diagnostic. Les patients peuvent donc se présenter chez leur médecin lorsqu'ils se plaignent de LUTS ou d'autres symptômes génito-urinaires, comme une hématurie visible ou un dysfonctionnement érectile (Sakr et al., 1993) (Gan et al., 2015) (W.-Y. Lin et al., 2017).

En plus de ces symptômes localisés au niveau génito-urinaire, qui sont propres au cancer de la prostate, les patients souffrent d'autres symptômes qui apparaissent avec l'avancée du cancer. Notamment des symptômes psychosociologiques tels qu'une diminution de la qualité de vie (Berntsen et al., 2017), la survenue de la dépression (Rice et al., 2018) ou encore l'installation d'une fatigue chronique qui ne diminue pas avec le repos et qui est propre au cancer (Randall et al., 2019).

A cela s'ajoutent des complications physiologiques, comme une atteinte des capacités cardio-vasculaires. Le cancer de la prostate entraîne une dégradation de ces dernières (Griffith et al., 2009). Pour finir, il y a une diminution des capacités physiques, dont la force. Elle s'accompagne également d'une perte de la masse musculaire. Cette atrophie s'appelle la cachexie liée au cancer. Elle entraîne également une diminution de la masse grasse ainsi qu'une inflammation systémique qui entraînent des déficiences fonctionnelles et qui impactent différents organes et tissus (K. C. Fearon et al., 2006) (K. Fearon et al., 2011). On parle peu de ce symptôme chez ces patients, car il est moins présent que dans d'autres types de cancer, comme le cancer du pancréas ou du foie, mais il est bel et bien présent et peut influencer la

survie de ces patients (Z. Wang et al., 2003) (Kuroda et al., 2005) On peut le voir dans le graphique si dessous (adapté de Tan & Fearon, 2008) :



<u>Figure 4 : Graphique représentent le pourcentage de la perte de poids en fonction des différents types de cancer (adapté deTan et fearon, 2008).</u>

Ainsi, le cancer de la prostate entraîne divers symptômes qui impactent fortement les patients. De plus, ils devront également faire face aux différents effets secondaires que les traitements peuvent provoquer.

1.4. Traitements du cancer de la prostate et effets secondaires

Différents traitements peuvent être mis en place en fonction du stade du cancer de la prostate, de l'état de santé du patient, de la présence ou non de métastase, mais aussi en fonction de l'âge des patients. Dans les cas de cancer localisé, trois options de traitements s'offrent aux patients, la surveillance active, la chirurgie (prostatectomie) ou la radiothérapie. (Grozescu & Popa, 2017b).

- La surveillance active :

L'émergence du diagnostic par le dosage du PSA a permis de détecter très tôt la formation du cancer de la prostate. Notamment des formes de cancer de la prostate qui sont à des stades bénigne, qui ne représente pas de menace si elles sont maintenues de la sorte. Cependant, cela

nécessite une surveillance dite active, avec régulièrement des examens pour observer si le cancer se développe davantage et peut devenir dangereux ou s'il est maintenu de la sorte. Parmi ces examens, on trouve donc le dosage du PSA, des examens rectaux et des biopsies si nécessaires. Pour les patients qui possèdent une forme de tumeur localisée et qui veulent la supprimer plutôt que de recouvrir à la surveillance active, deux options s'offrent à eux, la chirurgie ou encore la radiothérapie.

- Chirurgie

La chirurgie dans le cas du cancer de la prostate s'appelle la prostatectomie. Elle consiste en une ablation chirurgicale de la prostate ainsi que de certains tissue aux alentours. Cette opération chirurgicale mini-invasive se déroule en passant par des petites incisions réalisées au niveau de l'abdomen, cela permet de passer les instruments nécessaires pour retirer totalement la prostate. Des ganglions lymphatiques sont également prélevés pour analyser si le cancer s'est propagé. (Fondation ARC, 2018) (Teo et al., 2019). Les bienfaits sur la survie de cette technique ont été démontrés à plusieurs reprises sur des cas de cancer localisé (Aus et al., 2005). De plus, certaines études ont également montré que cette ablation était tout à fait faisable et qu'elle pouvait également améliorer la survie chez des patients atteints de cancer de la prostate métastatique, même s'ils sont moins certains (Culp et al., 2014) (Antwi & Everson, 2014). Cependant, cette opération peut provoquer des effets secondaires qui se dissipent normalement avec le temps. Parmi ces derniers, on trouve des troubles érectiles ou encore des troubles urinaire comme une incontinence (Fondation ARC, 2018).

- Radiothérapie :

La radiothérapie est le traitement le plus utilisé dans le cas du cancer de la prostate, elle peut être administrée à tout stade de la maladie, soit en parallèle d'un autre traitement, soit seule. Cette dernière consiste à envoyer des rayons de forte énergie sur la tumeur. Cela va avoir un impact sur la mort des cellules de la tumeur. En effet, ces rayons engendrent des dommages sur l'ADN des cellules cancéreuses, cela engendre soit une réparation des dommages, soir à la mort cellulaire. Ce qui est bénéfique pour ralentir, voire faire régresser la tumeur. La radiothérapie peut aussi agir sur le microenvironnement de la tumeur et favoriser la réponse immunitaire (Demaria et al., 2015) (Dar et al., 2019). Ce traitement peut également entraîner divers effets secondaires. Les plus communs sont de la fatigue physique, une sécheresse ou des brûlures au niveau cutané. A plus long terme, il peut y avoir des effets secondaires plus grave tel qu'une irradiation des organes environnants comme le rectum ou la vessie, des complications rectale

(présence de sang dans les selles, ulcérations), apparition d'infections urinaires, de brûlure lors de la vidange ou des problèmes d'incontinence (Fondation ARC, 2018) (Dar et al., 2019).

- L'hormonothérapie

Dans le cas du cancer de la prostate androgéno-dépendant, les androgènes, principalement la testostérone va stimuler le développement de la tumeur prostatique. L'hormonothérapie va donc avoir comme objectif de réduire les taux d'androgènes pour empêcher ces hormones de stimuler la tumeur (Frambati et al., 2013) (Teo et al., 2019) (Abd Wahab et al., 2020) (Ryan et al., 2020). De nos jours, ce dernier est beaucoup utilisé comme traitement de première ligne pour les cas de cancer de la prostate métastatique ou les cas de cancer localement avancé. Il peut aussi être utilisé en tant que traitement adjuvant ou néoadjuvent en parallèle avec la prostatectomie ou la radiothérapie (Heidenreich et al., 2014) (McClintock et al., 2019). Cependant, ce traitement va avoir divers effets secondaires. Parmi ces derniers, on trouve une altération de la composition corporelle, avec une perte de masse musculaire et la prise de masse grasse, des altérations métaboliques, une perturbation de la formule sanguine (anémie, leucopénie) une hyperglycémie engendrée par une augmentation de la résistance à l'insuline, une diminution de la libido et des dysfonctionnement érectile. Ce traitement peut aussi avoir des impacts psychologiques importants, et peut entraîner des déficits cognitifs (Frambati et al., 2013) (Ryan et al., 2020).

- La chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement utilisé dans le cas du cancer de la prostate non localisé, c'est-à-dire lorsqu'il y a une forme de cancer de la prostate agressif, tel que dans les cas de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, donc dans les cas de cancer de la prostate résistants à l'hormonothérapie (Fondation ARC, 2018). Ce traitement vise à détruire les cellules tumorales ou à les stopper dans leur prolifération. Le traitement de la chimiothérapie a beaucoup évolué ces dernières années, avant elle était utilisée seulement en soin palliatif du fait de son manque d'efficacité. De nos jours, avec la mise en évidence de nouvelles molécules tels que le docétaxel, il y a une amélioration de ce traitement. En effet, il peut apporter des bénéfices sur la survie des patients. Cependant, ce traitement reste encore limité en terme de bénéfices à long terme et entraîne de nombreux effets secondaires, malgré ses résultats prometteurs (Aparicio et al., 2013) (Nader et al., 2018). Les principaux effets secondaires sont des altérations du tube digestif, avec des ulcérations buccales, des vomissements, des nausées, diarrhées ou constipation. Il peut aussi y avoir un fatigue importante ainsi qu'une diminution du nombre de globule blanc favorisant les infections (Nader et al., 2018) (Fondation ARC,

2018). Ce traitement n'est donc pas encore optimal pour traiter le cancer de la prostate métastatique et comporte son lot d'effets secondaires.

- Immunothérapie

Les cellules tumorales possèdent la capacité d'échapper au système immunitaire pour se développer et ainsi favoriser la croissance et la progression du cancer. L'immunothérapie, qui a beaucoup évolué ces dernières années, vise à rétablir une réponse immunitaire pour contrer les cellules tumorales.

Malheureusement, le cancer de la prostate, qualifié de tumeurs froides possède un microenvironnement tumoral favorisant la résistance à l'immunothérapie (Deloch et al., 2016) (Keam et al., 2020).

Ainsi, divers traitements sont mis en place en fonction du type de cancer de la prostate et de son agressivité. Chacun comporte des effets secondaires et est plus ou moins efficace. Il nécessite donc une prise en charge complète dans lequel pourrait s'inscrire la pratique d'AP.

2. Prise en charge par l'Activité Physique des patients atteints de cancer

Selon l'Organisation Mondial de la Santé (OMS, 2020), l'AP se définit de la manière suivante : « tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques qui engendre une dépense d'énergie. L'AP désigne tous les mouvements que l'on effectue notamment dans le cadre des loisirs, sur le lieu de travail ou lors de déplacements. Une AP d'intensité modérée ou soutenue a des effets bénéfiques sur la santé ». Cela comprend donc toutes les activités dont la dépense énergétique est supérieure à la dépense énergétique de repos qui est de 3.5mL d'O2 par kilogramme par minute, ce qui est équivalent à 1 MET. D'après le rapport de l'INCa (2017), le cancer engendre un déconditionnement physique important, que ce soit sur la force musculaire, mais aussi sur les capacités cardiorespiratoires, avec en plus des dérèglements métaboliques. Entraînant divers symptômes altérant fortement la qualité de vie, mais aussi la survie des patients atteints de cancer. L'AP pourrait donc aider à lutter contre cela.

2.1.Recommandations et modalités en terme d'Activité Physique :

Malgré le fait que l'on ne connaisse pas encore les mécanismes précis engendré par l'AP sur le cancer de la prostate, des recommandations ont pu tout de même être mise en place, car on sait désormais qu'elle est bénéfique. Les recommandations en terme de pratique d'AP sont mises

en place par l'ACSM. Elles sont les suivantes : 3 séances par semaine d'exercice aérobie d'intensité modérée pendant 30 minutes, ainsi que 2 séances de renforcement musculaire d'intensité modérée, soit 2 séries de 12 à 15 répétitions pour les groupes musculaires majeurs (ACSM, 2019).

La combinaison d'exercices aérobies avec des exercices de renforcement musculaire va favoriser l'amélioration des capacités physiques des patients, davantage que s'ils ne pratiquent que l'une de ces deux modalités (Ancellin & Gaillot-de Saintignon, 2017) (Maréchal, 2019). En effet, la combinaison d'exercice aérobie et de renforcement musculaire permet d'améliorer la santé des patients atteints de cancer, dont le cancer de la prostate. Cela permet d'engendrer également divers bénéfices sur la qualité de vie de ces derniers. Les recommandations mise en place permettent de guider les professionnels de la santé ainsi que les EAPA pour une meilleure prise en charge de ces patients, avec la mise en place de séance d'AP aérobie, mais aussi de résistance avec un programme structuré et encadré (Campbell et al., 2019). Cependant, des recherches supplémentaires sont encore nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes mis en place sur le cancer lors de la pratique d'AP, les effets sur la survie, mais aussi sur la tumeur elle-même. Ces recommandations restent générales.

2.2. Les différents bénéfices de l'Activité Physique chez les patients atteints de cancer de la prostate

2.2.1. Les bénéfices psychosociologiques

2.2.1.1. Qualité de vie

Les patients atteints de cancer sont soumis à diverses complications physiologiques, mais aussi psychologiques, du fait des symptômes de la maladie, des traitements et des atteintes fonctionnelles qu'elle engendre. Parmi ces complications, on retrouve une diminution importante de la qualité de vie chez ces patients atteints de cancer. De nombreuses études se sont intéressées aux effets de la pratique d'AP sur la qualité de vie des patients atteints de cancer, et il semblerait qu'elle joue un rôle important dans son amélioration (Mishra et al., 2012) (Berntsen et al., 2017).

Dans le cas du cancer de la prostate, l'AP d'intensité modérée et régulière entraîne une amélioration de la qualité de vie chez ces patients. Cela se traduit aussi par une amélioration des capacités physiques, mais aussi d'une meilleure gestion des symptômes impactant la qualité

de vie, par la pratique d'AP (Berntsen et al., 2017) (Baguley et al., 2017). Ces effets bénéfiques de l'AP à intensité modérée sont aussi retrouvés chez les patients atteints de cancer de la prostate à des stades avancés. Ainsi, les bénéfices de l'AP sur la qualité de vie sont perçus chez tous les grades de cancer de la prostate à condition que l'intensité ne soit pas trop élevée, une intensité modérée est suffisante (Hojan et al., 2016).

2.2.1.2. Dépression

La dépression est un symptôme souvent associé au cancer de la prostate. Elle représente un problème important et complexe, c'est une réelle comorbidité à ne pas négliger et nécessite d'adapter la prise en charge des patients pour traiter ce symptôme. (Rice et al., 2018). Elle peut dépendre de l'impact du traitement sur les patients ainsi que sur leur qualité de vie. Par exemple, la thérapie par suppression des androgènes et la castration chimique possèdent un très mauvais impact sur les patients. On observe chez les patients ayant subi ce type de traitement qu'il y a un taux de dépression assez élevé, d'autant plus s'ils ont déjà eu une dépression par le passé, indépendamment du cancer (Pirl et al., 2002). Ainsi, c'est un symptôme très répandu dans le cas des cancers de la prostate. De plus, un haut score de dépression serait corrélé avec une augmentation des risques de mortalité. Elle représente donc un enjeu dans la survie et la prise en charge de ces patients (P.-H. Lin et al., 2018).

L'AP semble avoir des effets bénéfiques sur la gestion de la dépression chez les patients atteints de cancer de la prostate. Tour d'abord, les patients présentant le plus de troubles émotionnels et dépressifs semble être ceux qui ne pratiquent pas suffisamment d'AP. Il semble que leur pratique d'AP diminue suite au diagnostic de ce cancer (Humpel & Iverson, 2007). En effet, suite au diagnostic, mais aussi suite aux différents impacts que peuvent avoir les traitements, la dépression peut subvenir chez ces patients et peut être plus ou moins importante en fonction de ces complications. Il semble que chez ces patients, plus le nombre de symptômes de dépression et d'anxiété est élevé, moins il y a une pratique d'AP. Il serait donc judicieux de maintenir une pratique d'AP pour tenter de réduire la dépression (Chipperfield et al., 2013). La dépression et la pratique d'AP sont étroitement liées. En effet, la pratique d'AP pourrait contrebalancer l'augmentation et la survenue de la dépression chez ces patients. De plus, il existerait une relation dose-réponse en terme de pratique d'AP et ses effets sur la dépression. D'autant plus si les séances d'AP sont supervisées et si les patients sont âgés de 47 à 62 ans (Brown, Huedo-Medina, et al., 2012).

2.2.1.3. Fatigue liée au cancer

Dans la majorité des cas de cancer, il y a une fatigue qui s'installe, notamment dans le cancer de la prostate. Elle est liée au cancer et ne s'estompe pas avec du repos. On parle de Fatigue liée au cancer CRF (Cancer Related Fatigue). Elle est définie de la manière suivante par The National Comprehensive Cancer Network : « un sentiment pénible et subjectif de fatigue ou d'épuisement lié au cancer ou au traitement du cancer qui n'est pas proportionnel à l'activité récente et qui interfère avec le fonctionnement habituel. » Cette dernière n'aura pas seulement un impact psycho-social, mais aussi physiologique (X. S. Wang & Woodruff, 2015). Elle participe grandement à la dégradation de la qualité de vie des patients. Son intensité peut varier en fonction du stade du cancer, mais aussi de sa localisation ou de la présence ou non de métastase. Elle peut également être accentuée par les différents traitements du cancer (Randall et al., 2019). Malgré cela, il semblerait que l'AP puisse avoir des effets bénéfiques sur la fatigue liée au cancer de la prostate.

Chez des patients atteints de cancer de la prostate, il existe une corrélation entre la composition corporelle et la fatigue liée au caner. En effet, chez des patients ayant suivi un programme d'AP, une diminution de la fatigue était corrélée avec une augmentation de la masse musculaire, due à l'AP (Newton et al., 2018). Une seconde étude a obtenu des résultats favorables à l'AP pour réguler la fatigue. La pratique d'AP régulière d'intensité modérée pourrait améliorer les capacités fonctionnelles et entraîne une diminution de la fatigue, chez des patients atteints de cancer de la prostate à haut risque (Hojan et al., 2016). L'intensité et le type d'exercice semblent jouer un rôle quant aux bienfaits de l'AP sur la fatigue. Un entraînement en résistance d'intensité modérée à forte améliore la fatigue, également s'il est couplé avec des exercices d'aérobie modérée (Baguley et al., 2017). Davantage que le type d'exercice, l'intensité est importante pour la gestion de la fatigue, il est préférable de ne pas dépasser un niveau d'intensité trop important, notamment pour les exercices de type aérobie. Une intensité modérée sera optimale pour apporter des bénéfices sur la fatigue liée au cancer de la prostate (Berntsen et al., 2017).

2.2.2. Les bénéfices physiologiques :

2.2.2.1. Bénéfices sur les capacités cardio-respiratoires

Les capacités cardio-respiratoires sont négativement impactées par le cancer, dont le cancer de la prostate. D'autant plus avec les traitements de ce dernier, tels que la chimiothérapie eu encore la radiothérapie. (Griffith et al., 2009). Il est donc essentiel de limiter cette diminution des

capacités cardio-respiratoires, voire de les augmenter lors de la prise en charge du cancer. L'AP pourrait donc être la solution.

Les capacités cardio-respiratoires correspondent à la faculté de transporter l'oxygène de l'environnement aux muscles striés squelettiques qui sont en action (Ross et al., 2016). Elle est reflétée par la $\dot{V}O2$ pic chez ces patients, c'est le pic de la consommation d'oxygène lors d'un exercice (Griffith et al., 2009) (Ross et al., 2016).

Ainsi, des tests sont mis en place dans la prise en charge des patients atteints de cancer pour évaluer les capacités cardio-respiratoires avant et après la mise en place d'un programme d'AP. En effet, il semblerait que la pratique d'AP chez des patients atteints de cancer de la prostate engendrerait une amélioration des capacités cardio-respiratoires, d'autant plus si les patients pratiquent des exercices de type aérobie. Il y aurait donc une amélioration de la $\dot{V}O2$ pic(Griffith et al., 2009) (Repka et al., 2014) (Scott et al., 2015) (Galvão et al., 2018).

2.2.2.2. Bénéfices sur la force et la masse musculaire

Dans la plupart des cas de cancer, il y a une diminution des capacités physiques, dont la force. Elle s'accompagne également d'une perte de la masse musculaire.

Différentes études ont été menées pour tenter de comprendre si la pratique d'AP avait un impact sur la force et la masse musculaire des patients atteints du cancer de la prostate. Sur le modèle animal, ils ont observé un meilleur maintien de la force et de la masse musculaire chez les souris pratiquant de l'AP en comparaison avec les souris ne pratiquant pas (Patel, Abuchowski, Sheikh, et al., 2019). Chez l'homme, les résultats obtenus sont similaires, même chez les patients recevant un traitement d'hormonothérapie, ce qui contribue à une nette diminution de la testostérone, ce qui ne favorise pas le maintien de la masse et de la force musculaire. Malgré cela, la pratique d'AP a permis d'améliorer leurs profils et ainsi de limiter la cachexie liée au cancer (Thorsen et al., 2012) (Newton et al., 2018) (Galvão et al., 2018). De plus, il semblerait que l'AP puisse contrer les effets de la cachexie cancéreuse en améliorant l'activité protéique et enzymatique des muscles striées squelettiques, notamment l'entraînement en aérobie (Alves et al., 2015). Elle apporterait également des bénéfices sur l'inflammation mise en place par le cancer et qui impacte fortement la cachexie. En effet, le pratique d'AP permet de réguler cette inflammation et possède également un effet protecteur contre le catabolisme excessif du tissu adipeux et musculaire (Ferreira et al., 2017). Une réduction des marqueurs de cytokine inflammatoire a pu être observée avec la pratique d'AP (Hojan et al., 2016).

Ainsi, la pratique d'AP est essentielle pour un meilleur maintient, voir un gain de force et de masse musculaire tout en régulant la composition corporelle. Les modalités les plus favorables pour obtenir de tel bénéfices sont la réalisation d'exercice de résistance pouvant être combiné à des séances d'exercices aérobies pour avoir aussi des bénéfices sur les capacités cardiorespiratoires (Campbell, 2019).

2.2.3. Les bénéfices sur la survie et sur la progression de la tumeur

2.2.3.1. Chez le patient

De nos jours il est bien connu que la pratique d'AP régulière engendre divers bénéfices sur le cancer. Que ce soit sur la qualité de vie, la fatigue, l'inflammation ou encore sur les effets secondaires des traitements. Cependant, les effets de l'AP sur la tumeur ainsi que sur la survie des patients varient grandement entre les différents types de cancer. Les différentes modalités d'exercice physique peuvent aussi avoir un impact. (Brown, Winters-Stone, et al., 2012).

Différentes études ont été menées pour tenter de comprendre les impacts que peut avoir l'AP sur le cancer de la prostate et sur la survie des patients. Une récente méta-analyse sur l'effet de la pratique d'AP sur le cancer de la prostate a été mise en place par Friedenreich et son équipe (Friedenreich et al., 2020). Dans cette dernière, ils ont regroupé 15 760 articles sur ce sujet, tous types de cancers confondus. Seulement 136 ont été retenus pour réaliser cette méta analyse. Le cancer de la prostate y est aussi étudié.

Cette méta analyse a permis de mettre en évidence les effets de la pratique d'AP chez le patient atteint de cancer de la prostate. Il semblerait que la pratique d'AP influence favorablement la survie de ces patients, on peut le voir sur la figure 1. Cette dernière nous montre que la pratique d'AP impacte favorablement la mortalité toute cause confondue.

Cependant, on observe des différences si la pratique d'AP a débuté avant ou après le diagnostic. En effet, il semblerait que la pratique d'AP post diagnostique protègerait à la fois de la mortalité toutes causes confondues, mais aussi de la mortalité spécifique au cancer. Tandis que la pratique d'AP avant le diagnostic du cancer de la prostate aurait des effets seulement sur la mortalité toutes causes confondues et pas spécifiquement sur la mortalité liée au cancer. On peut le voir dans la figure 2 qui nous montre l'effet de l'AP sur la mortalité spécifique au cancer. Cela met en évidence le fait que la pratique d'AP est nécessaire dans la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate.

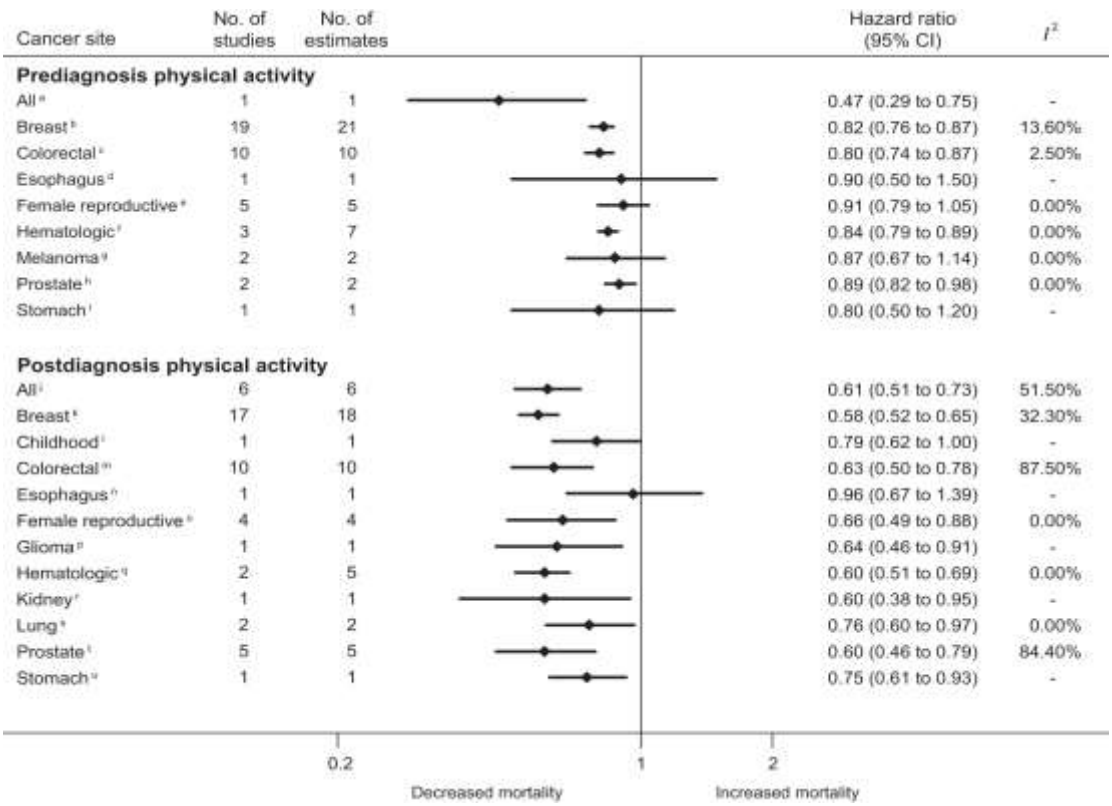


Figure 5 : Les effets de la pratique d'AP avant et après le diagnostic du cancer sur la mortalité toutes causes confondues.

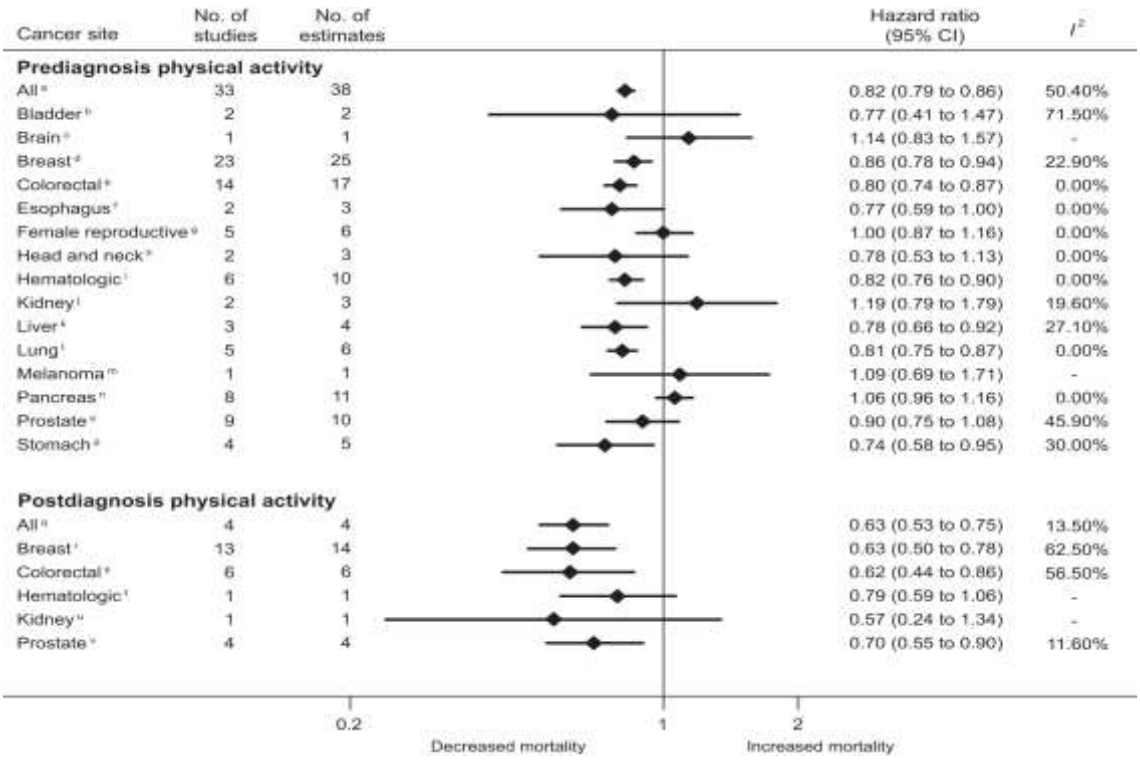


Figure 6 : Les effets de la pratique d'AP avant et après le diagnostic du cancer sur la mortalité spécifique au cancer.

De plus, il y a une relation dose réponse entre la pratique d'activité physique et la diminution de la mortalité toutes confondues mais aussi spécifique au cancer. D'autant plus si les AP pratiquées sont régulières et encadrées, ou encore si elles sont récréatives, d'avantage que les AP liées au transports, au travail ou encore domestique. Ces dernières sont moins étudiées et n'ont pas donné de résultats significatifs à ce jour (Friedenreich et al., 2020).

Il est donc encourageant de penser que la pratique d'AP régulière puisse engendrer des bénéfices sur la survie des patients atteints de cancer de la prostate ainsi que sur le cancer lui-même, en plus des bénéfices sur les capacités physiques (cardio-respiratoire et musculaire). Cependant, il faut encore approfondir les recherches et mettre des modèles précliniques en place pour tenter de mieux comprendre les mécanismes responsables, et ainsi déterminer quel type d'AP et à quelle intensité et fréquence les bénéfices sont optimaux en fonction des différentes formes de cancer de la prostate (Finlay et al., 2018). Il est aussi essentiel de mener de telles études pour tenter de comprendre les impacts que peut avoir la pratique d'AP sur la croissance de la tumeur mais aussi sur la cachexie liée au cancer, qui est très peu étudiée dans le cadre du cancer de la prostate.

2.2.3.2.Chez l'animal :

- Les différents Modèles précliniques :

Différents modèles précliniques ont pu être mis en place pour tenter de comprendre les impacts du cancer sur l'organisme, mais aussi pour étudier les effets que peut avoir la pratique d'AP sur le cancer. Dans le cas du cancer de la prostate, les modèles animaux les plus utilisées sont le rat et la souris. Pour ce mémoire, nous allons plus particulièrement nous focaliser sur la souris. Dans le cadre du cancer de la prostate différents modèles sur les souris existent. Les plus utilisés sont les modèles transgéniques, comme le modèle TRAMP, mais aussi les modèles de xénogreffes.

Le modèle TRAMP est un modèle d'adénocarcinome transgénique de la prostate. De plus, il reflète étroitement la pathogenèse du cancer de la prostate chez l'homme. En effet, ce dernier se développe chez les souris mâles TRAMP uniformément et spontanément. Il y a alors formation d'une tumeur orthotopique chez ces souris (Hurwitz et al., 2001) (Talmadge et al., 2007).

Le modèle de xénogreffe, consiste à injecter des cellules cancéreuses qui ont pour origine une tumeur humaine. Ainsi, les cellules malignes qui sont injectées dans les animaux, comme les souris, sont d'origine humaine et ont pour objectif de refléter au mieux la progression de la tumeur humaine. Il existe différents modèles de xénogreffe, comme l'injection de cellules androgéno sensibles (LNCaP) ou androgéno-résistantes (PPC1, PC-3…) (Igawa et al., 2002) (Castanares et al., 2016).

- Effets de l'AP sur la croissance tumorale : Modèle préclinique et AP :

Différentes études se sont intéressées à l'effet de l'AP spontanée sur roue, chez des souris TRAMP. Il semblerait que l'AP améliore la composition corporelle des souris, ce qui est un indicateur d'une amélioration de la perte de masse musculaire que peut engendrer le cancer. De plus ces améliorations observées au niveau du maintien, voire de l'augmentation de la masse musculaire étaient accompagnées d'un meilleur maintien de la force musculaire (Patel, Wallace, et al., 2019) (Patel, Abuchowski, Sheikh, et al., 2019). Cependant, ils n'ont pas observé de différences au niveau de la masse de la tumeur entre le groupe contrôle et le groupe pratiquant de l'AP, il en était de même pour la concentration des protéines NF-kB, qui est un agent anti-apoptotique, alors que les plus hauts taux de ce dernier étaient corrélés avec un volume tumoral plus important (Patel, Wallace, et al., 2019).

Une seconde étude a été menée sur des souris TRAMP, ils ont obtenu des résultats controversés. En effet, dans celle-ci, l'AP sur roue a eu des effets bénéfiques sur le ralentissement de la croissance de la tumeur, mais a aussi permis de prévenir l'apparition de tumeur de haut grade, donc aurait participé à l'amélioration de la survie de ces souris (Patel, Abuchowski, Bedolla, et al., 2019). Ces différences sont sûrement dues au fait que dans les premières études, les auteurs se sont focalisés sur le maintien de la masse musculaire et non sur la progression de la tumeur. Cependant, un bon maintien de la masse musculaire peut être un facteur de l'amélioration de la survie de ces souris.

Le modèle de xénogreffe LNCaP a également beaucoup été utilisé pour analyser les effets de l'AP sur le cancer de la prostate. La majorité des études ont porté sur des souris pratiquant de l'AP spontanée sur roue. Les souris pratiquant de l'AP sur roue présenteraient une moindre augmentation de la taille de la tumeur en comparaison avec le groupe contrôle, qui ne pratique pas d'AP (Zheng et al., 2011). En effet, il semblerait que dans ce modèle, l'AP pourrait engendrer une augmentation de l'apoptose ainsi qu'une inhibition de la prolifération des

cellules cancéreuses, ce qui participerait à une diminution de la croissance tumorale (Zheng et al., 2012).

La tumeur prostatique PC-3 est également un modèle de xénogreffe utilisé dans le cadre du cancer de la prostate et de l'AP. Chez des souris PC-3 pratiquant de l'AP spontanée sur roue, il y aurait une moindre progression de la tumeur par rapport à des souris qui ne pratiquent pas d'AP. En effet, il y aurait des effets bénéfiques sur l'apoptose ainsi que sur la prolifération des cellules cancéreuses (Zheng et al., 2008). Dans ce modèle d'étude, les souris ont commencé à pratiquer de l'activité physique une semaine avant l'injection des cellules, contrairement aux études vues précédemment sur le modèle LNCaP. Une autre étude s'est intéressée aux effets que pouvait avoir l'AP sur roue sur ce modèle PC-3, mais sur des rats. Dans cette dernière, aucune amélioration et différences n'ont été obtenues entre le groupe pratiquant et le groupe contrôle ne pratiquant pas d'AP, alors qu'ils ont commencé l'AP une semaine après l'injection orthotopique (Opoku-Acheampong et al., 2019). Il semblerait donc qu'il y ait des différences en terme d'effet de l'AP sur la tumeur entre le modèle LNCaP et PC-3.

Un troisième modèle de xénogreffe va nous intéresser, c'est le modèle PPC-1. Ce dernier a fait l'objet d'un moins grand nombre d'études que le modèle LNCaP ou les PC-3, cependant il reflète très bien le développement de la tumeur humaine et s'identifie comme une forme de cancer de la prostate agressif androgéno-résistantes, comme les PC-3. Une récente étude a permis d'obtenir des résultats intéressants sur cette lignée. En effet, la mise en place d'un programme d'entraînement sur tapis engendrerait des bénéfices sur la tumeur des souris PPC-1. Cela pourrait entraîner une diminution de la prolifération des cellules cancéreuses. Cependant, aucun effet n'est observé sur l'apoptose des cellules cancéreuses. De plus, si l'on combine cet entraînement avec de la radiothérapie, l'AP sur tapis va améliorer l'efficacité de la radiothérapie en potentialisant l'infiltration des cellules NK (Natural Killer) dans la tumeur (Dufresne et al., 2020).

Pour finir, un nouveau modèle de xénogreffe a été mis en place il y a peu. C'est le modèle RM1. A ce jour il n'existe aucune étude s'intéressant aux effets de l'AP sur des souris RM1. Cependant, il pourrait être intéressant d'étudier ce type de modèle, car il est très proche de l'adénocarcinome qui se développe chez l'homme, il est androgéno-indépendant et est très agressif, donc se développe rapidement chez des souris (Yeon et al., 2020).

Ainsi, on peut voir qu'il y a beaucoup de différents modèles précliniques mis en place pour tenter de comprendre les effets de l'AP sur le cancer de la prostate. On observe également que

les résultats obtenus sont différents en fonction du modèle utilisé. Cependant, ces différences ne sont pas seulement dues au modèle utilisé, mais également à la grande diversité des protocole mise en place. Le programme d'AP est parfois mis en place avant la formation de la tumeur, parfois après. Il y a aussi l'utilisation de différentes modalités d'exercice, on retrouve la roue principalement. Or l'AP sur roue est une activité spontanée et volontaire, les souris pratiquent quand elles le veulent et autant qu'elles le veulent. L'intensité et la fréquence n'est pas contrôlée, la pratique d'AP sur roue varie alors fortement d'une souris à une autre, contrairement à l'entraînement sur tapis.

2.2.3.3. Au niveau cellulaire :

Différentes études ont été mises en place in vitro, dans ces dernières, ce sont les mêmes cellules que celles utilisées en xénogreffe qui sont étudiées. On retrouve alors des cellules LNCaP ou encore des PC-3. Elles vont être stimulées à l'aide d'un sérum pour simuler la pratique d'AP. Sur les cellules LNCaP, on retrouve des résultats similaires à ceux obtenu in vivo. En effet, il y a une diminution de la croissance tumorale qui se traduit par une diminution de la prolifération des cellules cancéreuses ainsi qu'une apoptose plus importante, lorsqu'il y a une stimulation des cellules (Tymchuk et al., 2001) (Ngo et al., 2002) (Soliman et al., 2011).

Cependant, on observe égalent des résultats différents entre différents types de cellules. Sur les cellules PC-3, l'exercice par stimulation par le sérum n'a pas eu les mêmes effets. En effet, sur les LNCaP, comme nous l'avons annoncé précédemment, il y a eu une diminution de la progression des cellules tumorales par une augmentation de l'apoptose et une diminution de la croissance des cellules. Tandis que pour les cellules PC-3, seulement une diminution de la croissance des cellules a été observée. Aucun effet n'a été obtenu quant à l'apoptose de cellules PC-3 (Tymchuk et al., 2001) (Soliman et al., 2011).

Il existe donc des disparités au niveau des effets de l'AP sur les cellules cancéreuses en fonction des différents modèles, que ce soit *in vitro* ou encore *in vivo*.

II : Synthèse et objectifs :

Le cancer de la prostate est un cancer très répandu, il se situe au 1er rang en terme d'incidence chez l'homme et est 3ème en terme de mortalité. Différents facteurs de risque y sont associés. Parmi ces derniers, il y en a sur lesquels on peut agir, tels que la sédentarité, l'obésité ou encore le tabac. Ainsi, une bonne hygiène de vie pourrait jouer un rôle important dans la prévention de ce type de cancer.

Il existe différentes formes de cancer de la prostate. Celles-ci représentent des tumeurs plus ou moins agressives, avec plus ou moins de répercussions métastatiques. Cela va donc impacter le type de traitement mis en place, mais aussi son efficacité. De plus, les traitements utilisés sont lourds, et entraînent de nombreux effets secondaires qui impactent fortement les patients. De ce fait, l'AP, aujourd'hui reconnue comme stratégie thérapeutique non médicamenteuse, pourrait représenter un facteur important dans la prise en charge de la maladie. Elle est connue pour améliorer la condition physique et psychosocial des patients atteints du cancer de la prostate. Il semblerait qu'elle puisse aussi améliorer la survie de ces patients. Cependant les mécanismes engendrés et les bénéfices sur la tumeur ou la cachexie sont mal connu. De plus, les différentes modalité d'AP pourraient avoir différents impacts sur le cancer, mais cela est peu connu et très peu étudier.

Il est difficile de bien comprendre son efficacité du fait de la grande disparité des études cliniques, mais aussi précliniques mises en place, on observe des différences au niveau des formes de cancer de la prostate étudiées, des modèles animaux, mais aussi au niveau des protocoles et des modalités d'exercice. Ce qui nécessite d'approfondir les recherches pour mieux comprendre les impacts que peut avoir l'AP sur le cancer de la prostate et la cachexie qui y est associée.

C'est pour cela que nous allons nous intéresser aux effets de différentes modalités d'AP sur une lignée cellulaire du cancer de la prostate qui est très proche du cancer chez l'homme et qui est très agressif. Nous étudierons alors le modèle de cellule PPC1 chez des souris nudes[3]. A ce jour, très peu d'études se sont intéressées à la comparaison de deux modalités d'AP sur ce modèle. Les deux modalités que nous allons mettre en place sont, l'AP spontanée, volontaire sur roue et l'entraînement sur tapis roulant. Le but de cette étude est d'observer si l'AP peut moduler la

[3] Souris Nude : modèle de souris n'ayant pas de système immunitaire, très utilisé dans le domaine de la recherche du cancer.

croissance du cancer de la prostate et impacter la cachexie associée mais également s'il y a des différences entre les deux modalité d'AP mise en place, en considérant le modèle animal.

Pour tenter d'y répondre, nous avons mis en place un protocole expérimental sur des souris au laboratoire M2S de Rennes 2. Dans ce dernier, la progression de la tumeur sera étudiée, ainsi que la consommation alimentaire de ces souris et l'évolution de leur poids. Cela en fonction de la progression du cancer, de la pratique ou non d'AP et de la modalité d'AP.

D'après les données de la littérature et les effets bénéfiques bien connus de la pratique d'AP dans la prise en charge des pathologies chroniques, comme le cancer en général, nous pourrions émettre les hypothèses suivantes :

- H1 : L'Activité Physique ralentirait la progression du cancer de la prostate et donc la prolifération des cellules cancéreuses pour avoir un grossissement moindre de la tumeur.
- H2 : L'Activité Physique pourrait améliorer la survie et ralentir la cachexie des souris atteintes d'un cancer de la prostate.
- H3 : L'entraînement sur tapis engendre davantage de bénéfices sur le cancer et la cachexie associée que l'AP spontanée sur roue.

III : Mise en place d'un protocole expérimental sur des souris : les effets d'un entrainement sur tapis sur le cancer de la prostate

1. Souris étudiées :

Les souris auxquels nous avons eu recours, ont été maintenues sur un cycle obscurité-lumière de 12 heures sur 12 dans l'animalerie du laboratoire M2S (n°A3523840). Les expériences ont été menées conformément aux normes éthiques de la Communauté européenne (directive 86/609/CEE).

Pour cette étude, nous avons donc utilisé 42 souris Nude, mâles, âgées de 6 semaines. Elles étaient donc adultes et proviennent de chez Harlan, Gannat, France. Les souris nudes sont athymiques, elles ne possèdent pas de système immunitaire développé. Durant notre protocole expérimental, elles ont été réparties dans des cages individuelles et similaires, et ont toutes été nourries de la même façon. Elles sont hébergées dans des conditions de laboratoire dite standard. La température et l'humidité sont donc contrôlées.

2. Design expérimental :

Au début de cette expérience, dès la réception des souris, elles ont toutes été placées dans des cages identiques. Lors de la première semaine, les souris ne sont pas manipulées pour leur laisser un temps d'acclimatation. Une semaine après leur réception, les souris des groupes cancer ont reçu 8 millions de cellules cancéreuses prostatiques humaines PPC1 dans le flanc droit en sous cutané. Une semaine après l'injection, les souris ont été réparties en 3 groupes. Nous avons donc eu 10 souris pour le groupe cancer contrôle (CaCTL), 10 souris dans le groupe cancer AP sur roue (CaPA), et 12 souris dans le groupe cancer entraînement (CaET). Le nombre de souris nécessaire pour chaque groupe a été mis en évidence grâce au test du « sample size », il faut entre 9 et 10 souris par groupe. Nous sommes partis avec un plus de souris dans les groupes CaPA et CaET, car il est possible que des souris ne courent pas. Lors de notre protocole elles ont toutes bien couru. Dans le groupe CaCTL, une tumeur n'a pas poussé correctement, nous avons donc exclu la souris, ce qui nous a amené à un groupe CaCTL avec n=9.

Les souris ont été réparties dans ces trois groupes en fonction de la taille initiale de la tumeur, de façon à avoir des groupes homogènes.

Dans ces trois groupes, 2 d'entre eux vont être composés de souris qui vont pratiquer de l'AP, un de l'AP spontanée sur roue, et un autre un entraînement sur tapis. La pratique d'AP pour ces

deux groupes a débuté une semaine après l'injection, soit dès la formation de ces différents groupes. On peut le voir sur la figure 1 qui récapitule notre design expérimental.

En plus de ces trois groupes de souris cancer, nous avons aussi eu recours à 10 souris saines. Ce groupe nous sert à comparer les souris saines aux souris cancer et les altérations dues au cancer.

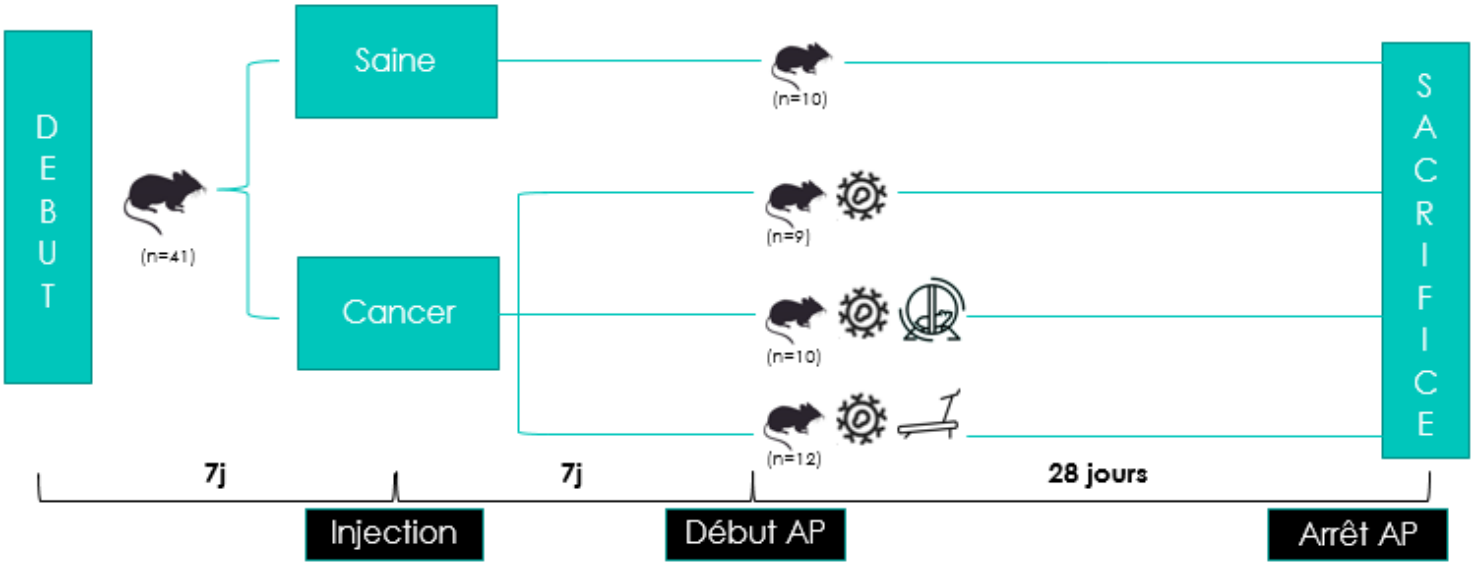


Figure 7 : design expérimental

Nous avons donc obtenu 4 différents groupes :

Le premier était composé de 10 souris saines, ne pratiquant pas d'AP et qui nous sert de groupe contrôle. Nous avons appelé ce groupe « Saine ».

Le second était composé de 9 souris atteintes du cancer et présentant une tumeur en sous-cutané. Dans ce groupe, les souris ne pratiquent pas d'AP et nous servent de groupe contrôle. Nous les avons appelées ce groupe « souris CaCTL ».

Le troisième groupe, aussi composé de souris avec une tumeur, mais qui vont avoir une roue dans leur cage pour pratiquer de l'AP volontaire et spontanée. Ce groupe est composé de 10 souris et c'est le groupe « souris CaPA ».

Le quatrième et dernier groupe quant à lui est composé de 12 souris cancéreuses qui ont suivi un entraînement sur tapis roulant. On les a appelées le groupe « souris CaET ».

Le tableau 2 nous présente les 4 groupes que nous avons formés pour notre protocole expérimental.

Nom des groupes :	Caractéristiques :
Souris Saine	10 souris saines, sans cancer, ne pratiquant pas d'AP.
Souris CaCTL	9 souris ayant subi une injection de cellules cancéreuses, ne pratiquant pas d'AP.
Souris CaPA	10 souris ayant subi une injection de cellules cancéreuses, pratiquant de l'AP spontanée et volontaire sur roue.
Souris CaET	12 souris ayant subi une injection de cellules cancéreuses, pratiquant un entraînement d'AP sur tapis roulant.

Tableau 2 : présentation des groupes de souris et leurs caractéristiques.

3. Méthode :

3.1.Protocole

3.1.1. Injection :

L'injection a eu lieu 7 jours après la réception des souris, comme énoncé précédemment. Ce délai permet de laisser 7 jours aux animaux sans que l'on ne les manipule, pour qu'ils s'acclimatent à leur nouvel environnement. Nos 31 souris qui vont composer nos trois différents groupes de souris atteintes de cancer ont donc reçu une injection de cellules du cancer de la prostate. Ces cellules sont conservées dans un liquide spécial que l'on appelle PBS. Ce dernier est un sérum physiologique riche en nutriments et dont le pH et la température sont contrôlés. L'injection contient donc du PBS avec les cellules cancéreuses. Pour ce qui est du groupe de souris saines, elles ont également reçu une injection, mais sans cellules cancéreuses, uniquement avec du PBS. Cela permet de les mettre dans les mêmes conditions que les autres souris qui ont reçu des cellules cancéreuses.

. Les cellules que nous avons choisies et que nous avons injectées à nos souris sont les cellules PPC1. Ce sont des cellules de la prostate humaine. Ce type de cellule est androgéno-résistante. Nos cellules PPC1 sont ajoutées dans du PBS avant d'être injectées dans les souris. Le volume de PBS à ajouter est calculé de telle façon qu'il puisse nous permettre d'administrer les 8 millions de cellules PPC1 nécessaires, dans un volume de 100 µL de cette suspension cellulaire.

Chaque souris recevra 0.1 mL (100µL) de la suspension cellulaire, et ainsi recevra 8 millions de cellules PPC1 de cancer de la prostate humaine, en sous-cutané sur le flanc gauche.

3.1.2. Programme d'AP sur roue :

L'AP sur roue a débuté une semaine après l'injection. Les cages des 10 souris du groupe AP ont été équipées de roue. Les souris pouvaient donc pratiquer de l'AP sur ces dernières quand elles le souhaitaient et à l'intensité qu'elles voulaient. On parle alors d'AP volontaire et spontanée. Le programme d'AP sur roue s'est terminé juste avant le sacrifice des animaux.

Les roues utilisées pour le groupe CaPA, s'introduisent directement dans leurs cages. Elles sont reliées à un capteur qui relève de nombre de tours effectué par les souris. Elles disposent également d'un bouton pour remettre ce nombre à zéro. Le nombre de tours de roue est relevé toutes les 24 heures. Ce nombre de tours a pu être convertit en distance grâce à la formule suivante :

Distance (km) = nombre de tours de roue x 0,00037

3.1.3. Programme d'AP sur tapis :

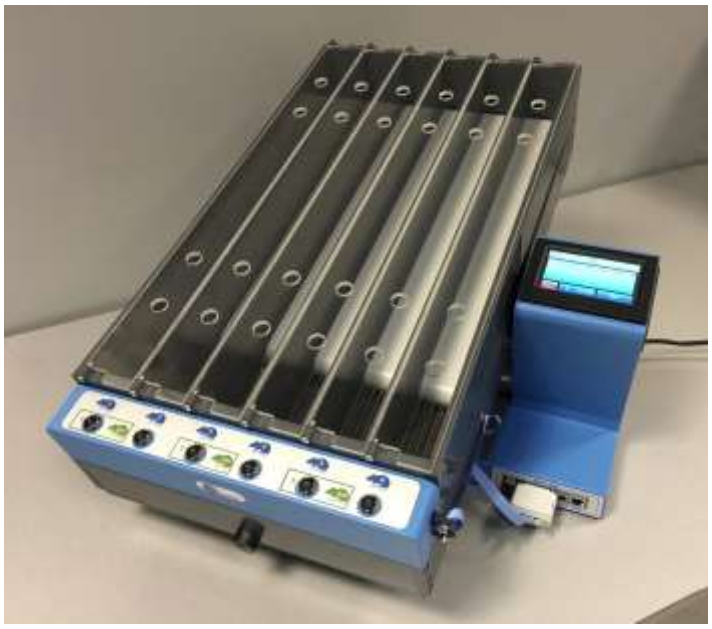
Le programme d'AP sur tapis roulant a débuté une semaine après l'injection, en même temps que le programme d'AP sur roue. Il s'est terminé juste avant le sacrifice des souris. Le programme d'AP sur tapis roulant permet de régler précisément le temps, la fréquence et l'intensité de l'AP. On parle alors d'entraînement sur tapis roulant. L'entraînement n'est pas quelque chose de naturel pour les souris. C'est pourquoi nous avons mis en place une première séance d'accommodation sur le tapis. Cette première séance d'accommodation sur le tapis roulant est décrite en annexe 1. Elle a été suivie par des séances d'entraînement à intensité relativement faible pour commencer, avec une augmentation de la vitesse progressivement au fur et à mesure des séances. Ces séances étaient composées d'un échauffement à intensité progressif qui durait 8 minutes, puis d'un corps de séance. Lors de ce dernier, l'intensité était continue, et la vitesse du tapis était de 18m/min. Nous avons augmenté les durées des séances au fur et à mesure de l'avancée du programme pour arriver à un temps total de 1h08, soit avec une durée de corps de séance de 1 heure. Durant toutes les séances, la pente du tapis était réglée à 10%, même pour l'échauffement. Le programme d'entraînement est détaillé en Annexe 2.

Cet entraînement a eu lieu 5 fois par semaine, donc cinq jours d'affilée hors week-end. Le tapis nous a permis d'entraîner 6 souris en même temps.

Il est possible que l'on arrête une séance d'entraînement avant d'arriver à une heure si une ou plusieurs souris n'arrivent plus à maintenir une bonne allure et si elles se retrouvent

constamment à l'arrière du tapis. Cette situation est probable en raison de la présence du cancer qui va progresser rapidement chez nos souris.

Le tapis roulant utilisé est le modèle TREADMILl de Ugo Basile. Ce dernier est spécialement conçu pour les souris, mais aussi pour les rats. Pour les souris, on trouve 6 couloirs, pour faire courir 6 souris simultanément. Chaque souris possède donc son couloir, délimité par des parois en plastique et avec un couvercle rabattable en plexiglas. Sur ce tapis, il est possible de régler la vitesse en m/min ainsi que la pente en pourcentage. Il est également possible de rentrer des programmes avec des intensités variables. Cela permet de réaliser des entraînements avec une programmation précise, que ce soit pour la pente, la vitesse et aussi la durée. Il est également équipé d'une grille sur la partie arrière du tapis qui envoie des légères décharges électriques aux souris lorsqu'elles ne courent plus. De plus, il dispose d'un écran tactile qui permet de programmer le tapis et d'utiliser toutes ses fonctionnalités.



3.1.4. Suivi des animaux :

3.1.4.1.Pesée de la nourriture et des souris :

La pesée des souris, à l'aide d'une balance, va être essentielle pour suivre l'évolution de leur poids qui peut être impacté par le cancer, notamment par la cachexie que ce dernier peut induire. Les souris sont donc toutes pesées, tous les matins à la même heure, toutes celles des quatre différents groupes. La moyenne des poids des souris de chaque groupe sera réalisée pour comparer l'évolution du poids entre ces différents groupes. Nous pourrons constater s'il y a des différences entre les groupes qui se manifestent au cours du programme.

En plus des souris qui seront pesées, la nourriture le sera également, tous les matins à la même heure. Cela nous permettra de suivre leur consommation alimentaire, vérifier si elles se nourrissent bien, mais également si le cancer, l'AP sur roue ou l'entraînement sur tapis peut impacter cette prise alimentaire. Nous avons mis 60 g de nourriture au début du protocole, et nous avons réajusté ces 60 g chaque semaine. Nous avons pu soustraire le poids pesé chaque jour de ces 60 g pour obtenir leur consommation journalière.

3.1.4.2.Mesure de la tumeur :

La tumeur sera mesurée tous les jours également, à la même heure, pour suivre son évolution au cours du programme. Elle sera mesurée chez nos trois groupes de souris cancer. Elle sera donc mesurée en longueur, en largeur et en hauteur à l'aide d'un pied à coulisse numérique. Grâce à ces mesures et à la formule suivante, nous pourrons déterminer le volume de la tumeur :

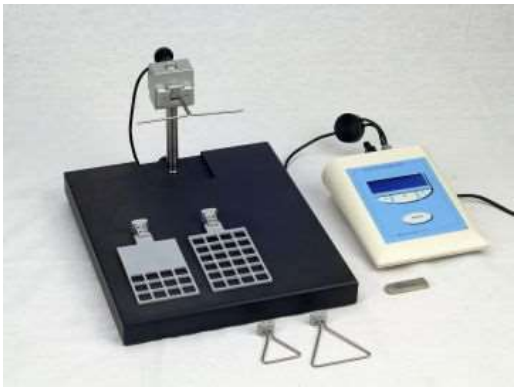
Longueur (mm) x Largeur (mm) x Hauteur (mm) x 0.523 = volume tumoral (mm3)

Les données recueillies vont nous permettre de suivre l'évolution de la croissance tumorale chez nos différents groupes de souris. Nous pourrons alors analyser si l'AP volontaire sur roue ou l'entraînement sur tapis impactent cette dernière en comparaison avec le groupe de souris CaCTL ne pratiquant pas d'AP.

3.1.5. Test de force :

Nous avons réalisé un test de force des pattes avant sur l'ensemble des souris des quatre différents groupes. Ce test de force a été réalisé vers la fin du programme, 1 jour avant le sacrifice des souris, grâce à l'appareil 47200 Grip Strenght Meter (GSM) de Ugo Basile.

Le GSM permet de calculer la force de préhension des souris. Il est composé d'une plateforme sur laquelle s'élève un petit poteau orné d'un capteur de force, relié à un outil de préhension, dans notre cas, d'une petite barre en métal. Le capteur de force est relié à un boîtier qui permet





de relever la force exercée. Ce dernier est également relié à un ordinateur pour avoir la courbe de la force exercée par la souris. Les données recueillies ont pour unité le gramme/force.

Ce test va nous permettre de comparer la force musculaire des souris et de voir s'il y a des disparités entre les différents groupes. Si l'AP sur roue ou l'entraînement sur tapis ont permis une amélioration ou un maintien de la force et s'il y a bien une détérioration de cette dernière avec la présence du cancer.

Ce test consiste à venir présenter la souris maintenue par la queue devant une petite barre en métal. Cette dernière étant reliée à un capteur de force. La souris va venir s'agripper avec les deux pattes avant sur cette petite barre de métal, on va alors venir tirer la souris pour lui faire lâcher la barre. L'appareil aura alors relevé la force imposée par la souris pour s'agripper à la barre. Cela doit correspondre à la force maximale que peut développer la souris lorsqu'elle s'accroche à la barre. Ce test nécessite d'être réalisé par le même opérateur pour avoir des conditions de réalisation les plus similaires possibles entre chaque souris.

Lors du test de force, nous avons retenu 5 valeurs pour chaque souris, puis nous avons sélectionné la valeur de force maximale de chacune d'entre elles.

3.1.6. Test VMA :

Le test VMA, comme son nom l'indique, va permettre d'obtenir la VMA (Vitesse Maximale Aérobie). Cela permet d'évaluer les capacités cardiorespiratoires d'un sujet, et dans notre cas, des souris. Nous avons réalisé ce test sur le même tapis roulant utilisé pour l'entraînement des souris CaET. Il a été réalisé sur toutes les souris des différents groupes. Cela va nous permettre de comparer les capacités cardiorespiratoires des souris et de voir s'il y a des disparités entre les différents groupes. Si l'AP sur roue ou l'entraînement sur tapis ont permis une amélioration ou un maintien de cette dernière, et s'il y a bien une détérioration de ces capacités avec la présence du cancer.

Avant de réaliser ce test, nous avons réalisé une séance d'accommodation au tapis pour les souris qui ne font pas partie du groupe CaET. Cette séance est présentée en Annexe 1, et nous l'avons réalisée la veille du test VMA.

Le test de VMA est un test d'effort à incrémentation. La vitesse de démarrage est de 10 m/min, et l'incrémentation est de 2m/min toutes les 2 minutes. Le test est stoppé lorsque la souris ne parvient plus à se maintenir sur le haut du tapis, lorsqu'elle est sans cesse en bas de ce dernier. On obtient alors la vitesse maximale atteinte.

3.1.7. Euthanasie et prélèvements :

Le sacrifice des souris a lieu 48 heures après le dernier entraînement ou la dernière pratique d'AP sur roue. Les souris sont anesthésiées, puis les différents organes et tissus sont prélevés. Nous avons prélevé la tumeur, la rate, le cœur, le tissu adipeux ainsi que le foie. Pour les muscles, nous en avons prélevé quatre sur chacune des pattes arrières. Il y avait le gastrocnémien, le soléaire, le tibiale antérieur et le muscle long extenseur des orteils, soit l'EDL pour « Extensor digitorum longsmuscle » en anglais. Chacun des organes et des muscles prélevés sont tous pesés.

Après avoir été pesé, ils sont congelés dans l'azote et mis dans le formol afin de réaliser les futures analyses histologiques et moléculaires.

3.2.Analyse des données

L'analyse des données se fera dans un premier temps sur Excel, puis sur le logiciel Prism6 Graphpad. Les statistiques et graphiques illustrant les résultats seront réalisé sur Graphpad.

Pour les statistiques, nous avons commencé par réaliser un test de normalité, le shapiro-wilk normality test. Cela nous a permis de vérifier si nos données suivaient une loi normale. Nous avons alors fait une ANOVA lorsque les valeurs suivaient une loi normale. Dans l'autre cas, nous avons réalisé un test non-paramétrique. Les comparaisons étaient qualifiées de significative lorsque la « P value » est inférieur à 0.05.

4. Résultats

4.1. Distance parcourue durant les programmes d'AP pour les groupe CaPA et CaET :

Grâce au nombre de tours relevé et la formule ci-dessous, nous avons pu connaître la distance parcourue par les souris lorsqu'elles courraient sur leurs roues.

Formule : Nombre de tour de roue x 0.00037 = distance en Km.

Nous avons pu comparer cette distance avec la distance parcourue par les souris pratiquant de l'AP sur tapis lors de leurs entraînements. La courbe de la distance parcourue par les souris du groupe CaPA en fonction de l'avancée du programme, et la courbe de la distance parcourue par les souris du groupe CaET en fonction de l'avancée du programme, sont représentés dans la figure 8 ci-dessous. On peut observer que les souris du groupe CaPA ont parcouru une plus grande distance pour chaque jour, au cours du programme que le groupe de souris CaET (figure 8)

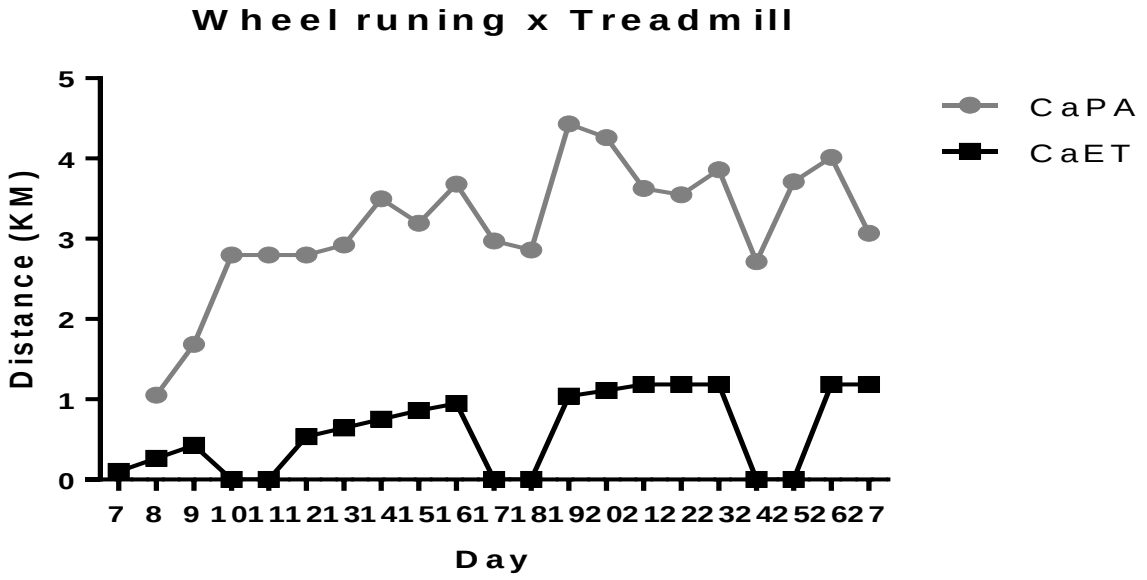


Figure 8 : Graphique de la distance parcourue lors de l'AP sur roue versus la distance parcourue lors de l'entraînement sur tapis au cours du programme.

4.2.Evolution de la croissance tumorale :

Le volume tumoral a été obtenu grâce à la mesure de la tumeur 5 jours par semaine. Nous avons donc obtenu l'évolution de la croissance tumorale pour les différents groupes de souris. Les courbes d'évolution de cette croissance pour chacun des trois groupes cancer sont représentées dans la figure 9 ci-dessous.

On peut observer un ralentissement de la croissance tumorale des souris du groupe CaET en comparaison avec les souris des groupes CaCTL et CaPA. En effet, les trois courbes se suivent jusqu'au jour 20 environ, ensuite on observe une cassure avec une augmentation plus importante des tumeurs des groupes CaCTL et CaPA. Tandis que la courbe du groupe CaET progresse avec une pente inférieure aux deux autres. La différences d'évolution de la croissance tumorale entre le groupe CaCTL et le groupe CaET est significative. On peut le voir dans l'**Annexe 3**, qui présente les statistiques réalisés pour analyser cette évolution tumorale, réalisées par un statisticien. L'entraînement semble donc avoir un effet protecteur sur la croissance de la tumeur tandis que l'AP sur roue ne semble pas avoir d'effet sur cette dernière (figure 9)

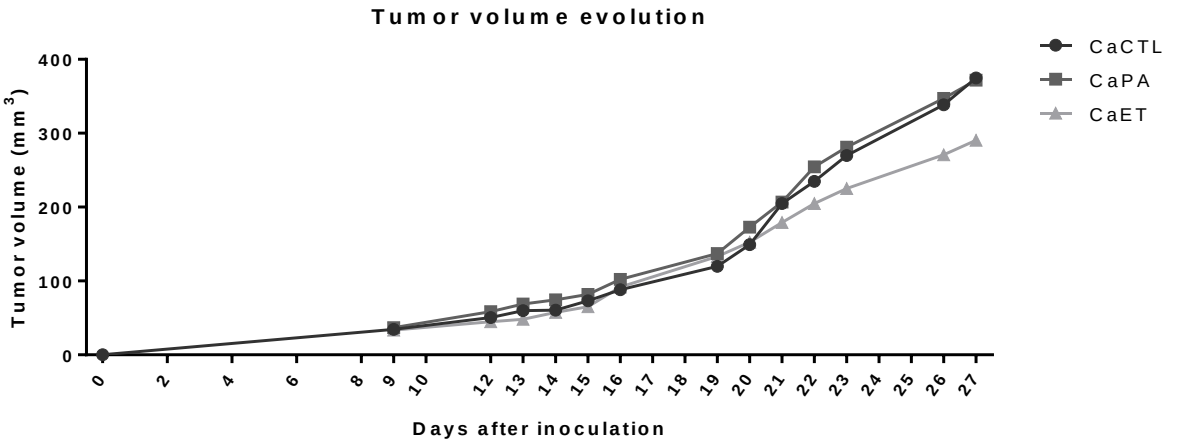


Figure 9 : Graphique de l'évolution de la croissance tumorale des trois différents groupes, CaCTL, CaPA et CaET au cours du programme.

4.3.Evolution du poids des souris en pourcentage :

Pour étudier l'évolution du poids des souris des différents groupes, nous avons converti la différence de poids entre le jour de l'injection des cellules cancéreuses (J-0) et le dernier jour du programme (J-28), en pourcentage. Cela permet de pouvoir comparer les différents groupes

entre eux en évitant les erreurs dues aux légères différences de poids qu'il y avait entre les groupes à J-0.

On peut alors observer sur le graphique de la figure 10 ci-dessous représentant le poids des souris en pourcentage des différents groupes en fonction de leurs poids à J-0. On observe une différence significative entre le groupe Healthy et le groupe CaCTL. Il y a une perte de poids significative pour le groupe CaCTL alors que pour le groupe Healthy, il y a une légère augmentation du poids des souris. La moyenne du poids des souris du groupe Healthy est de 34.42g, ce qui correspond à 107.93 % du poids d'origine des souris. Pour le groupe CaPA, il est de 31.44g, soit 99.44% de leur poids de base. Cette perte de poids semble due au cancer.

Cependant, il n'y a pas de différences significatives entre les poids des souris CaPA et CaET avec les souris du groupe CaCTL, même s'il semble y avoir une tendance vers un meilleur maintien du poids des souris (figure 10).

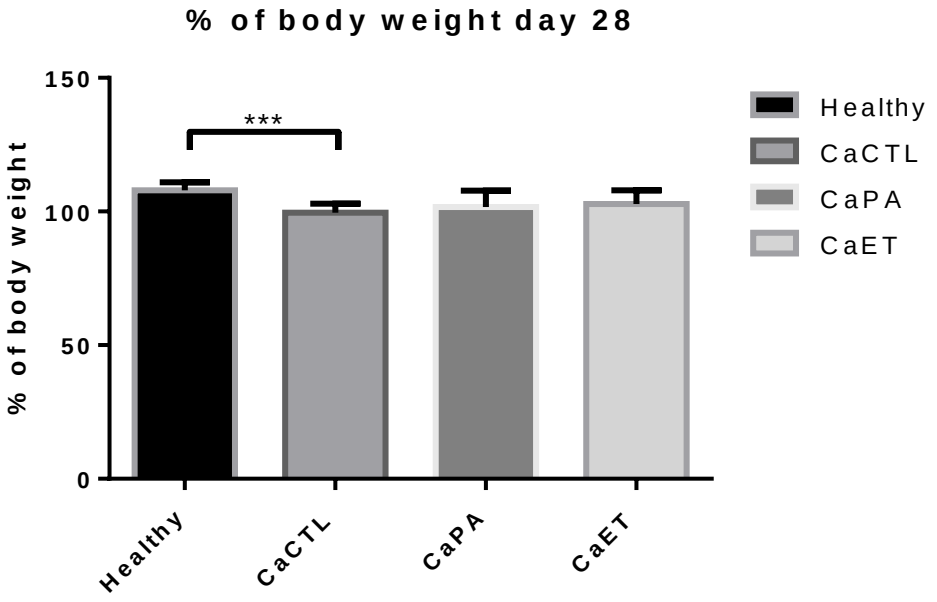


Figure 10 : Histogramme du Pourcentage du poids des souris des différents groupes au jour 28, en fonction de leur poids de départ au jour 0.

Si l'on prend maintenant le poids des souris sans le poids de la tumeur, nous pouvons observer sur la figure 11, ci-dessous, que la différence entre le groupe Healthy et CaCTL est d'autant plus importante et significative (figure 11).

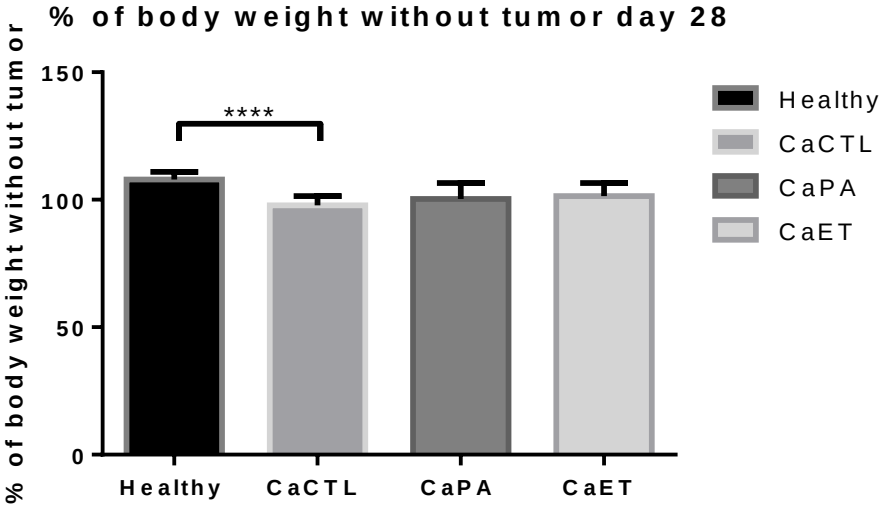


Figure 11 : Histogramme du pourcentage du poids des souris sans la tumeur, des différents groupes au jour 28, en fonction de leurs poids de départ au jour 0.

De plus, si nous observons les différentes « P Value », dans le tableau 3 ci-dessous, elles sont inférieures quand on compare les % du poids des souris du groupe CaCTL avec les groupes CaPA et CaET quand on enlève le poids de la tumeur. La différence est donc plus importante. Cependant, elles ne sont toujours pas significatives même en enlevant le poids de la tumeur, on observe donc simplement une tendance.

Multiple comparaisons % of body weight day 28			
Dunn's multiple comparisons test	Significant?	Summary	Adjusted P Value
CaCTL vs. Healthy	Yes	***	0,0006
CaCTL vs. CaPA	No	ns	0,6103
CaCTL vs. CaET	No	ns	0,4143
Multiple comparaisons % of body weight without tumor day 28			
Dunn's multiple comparisons test	Significant?	Summary	Adjusted P Value
CaCTL vs. Healthy	Yes	****	< 0,0001
CaCTL vs. CaPA	No	ns	0,4219
CaCTL vs. CaET	No	ns	0,2995

Tableau 3 : Multiples comparaisons du pourcentage de poids des souris au jour 28 par rapport au poids du jour 0, avec et sans le poids de la tumeur.

On ne peut conclure quant aux effets protecteurs de l'AP sur la perte de poids liée au cancer, que ce soit l'AP volontaire sur roue ou l'entraînement sur tapis. Nous allons donc voir s'il y a des effets de l'AP sur la quantité de tissu adipeux mais aussi sur les muscles. Ces deux facteurs vont nous permettre d'étudier la composition corporelle des souris et donc d'essayer de mieux comprendre l'effet de l'AP sur le poids des souris et sur la cachexie.

4.4.Poids des différents organes prélevés suite au sacrifice :

- Tissu adipeux

Pour évaluer la composition corporelle des souris, nous avons pesé le tissu adipeux de ces dernières. On peut voir dans le graphique de la figure 12, ci-dessous, qu'il y a une différence significative pour le poids du tissu adipeux entre le groupe CaCTL et le groupe Healthy. Il y a également une différence significative entre le groupe CaCTL et le groupe CaET, alors qu'il n'y en a pas entre le groupe CaCTL et le groupe CaPA. Il semblerait donc que l'entraînement puisse permettre de préserver la masse grasse des souris contrairement à l'AP sur roue (figure12).

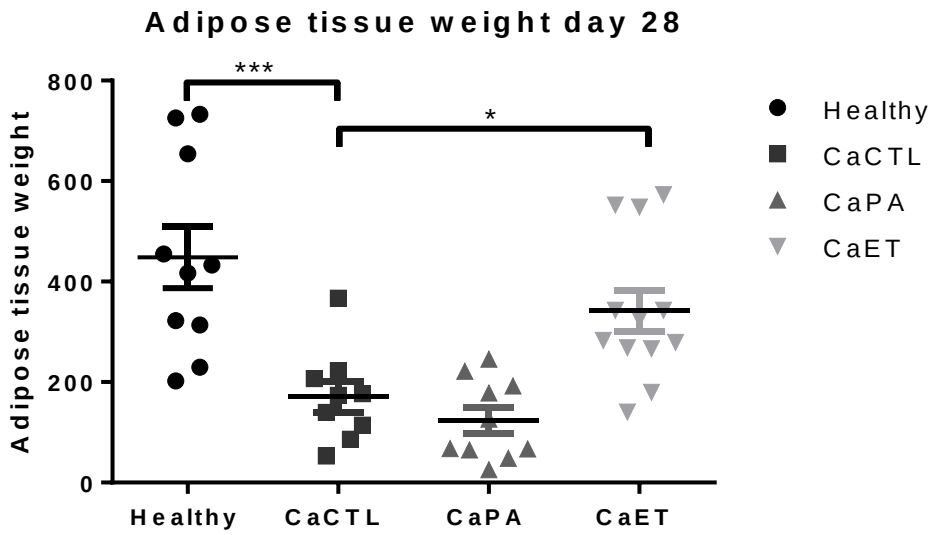


Figure 12 : Graphique du poids du tissu adipeux des différents groupes au jour 28.

- Cœur

Nous n'avons observé aucune différence significative pour ce qui est du poids du cœur des différentes souris. Cependant, les P value sont assez proche de 0.05 entre le groupe CaCTL et Healthy. Si l'on compare le groupe CaCTl avec les groupes Healthy, CaPA et CaET, on obtient des corrélations avec des P values respectives de 0.1394, 0.9999 et 0.5660. Il y a une tendance

vers la diminution de la masse du cœur avec le cancer, et possiblement un effet protecteur de l'entraînement, mais nous ne pouvons l'affirmer (Figure13).

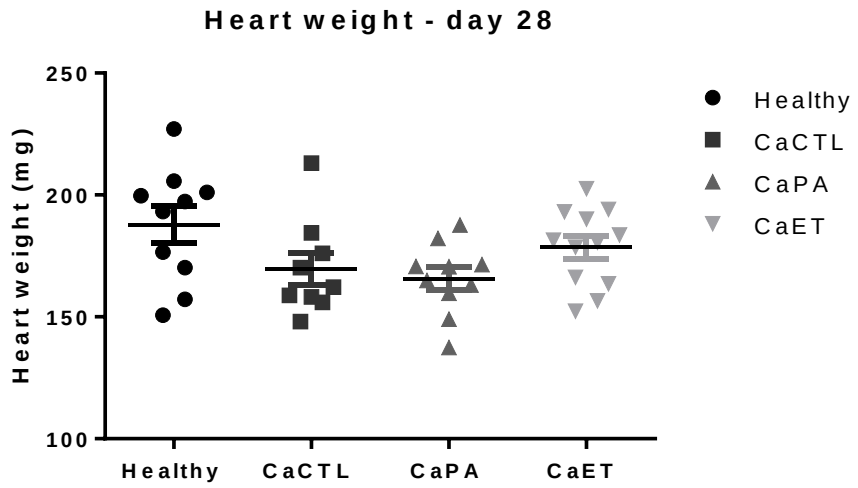


Figure 13 : Graphique du poids du cœur des souris des différents groupes au jour 28.

- Rate

Dans certains modèles de cachexie cancéreuse, le poids de la rate est augmenté en raison de l'inflammation. Nous avons voulu regarder si c'était le cas dans notre modèle du cancer de la prostate. Mais nous n'avons observé aucune différence significative pour ce qui est du poids de la rate des différentes souris. Le poids des rates des souris des différents groupes est représenté dans la figure 14 ci-dessous.

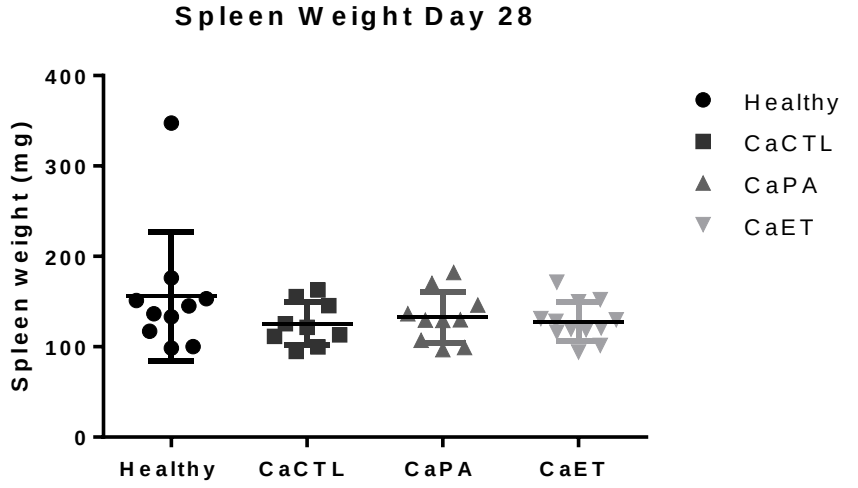


Figure 14 : Graphique du poids de la rate des souris des différents groupes au jour 28

4.5.Poids des différents muscles prélevés suite au sacrifice :

Afin d'évaluer l'existence d'une atrophie musculaire liée au cancer de la prostate, les différents muscles ont été prélevés et pesés. Le poids des muscles gastrocnémiens des souris atteints de cancer était inférieur à ceux des souris saines. Ceci signifie que le cancer de la prostate induit une atrophie au niveau des muscles gastrocnémiens. On observe une légère différence entre les groupes de souris pratiquant la roue ou le groupe CaCTL. Cependant ces différences ne sont pas significatives. Tandis que la différence entre le groupe CaCTl et les groupe Healthy l'est (figure 15).

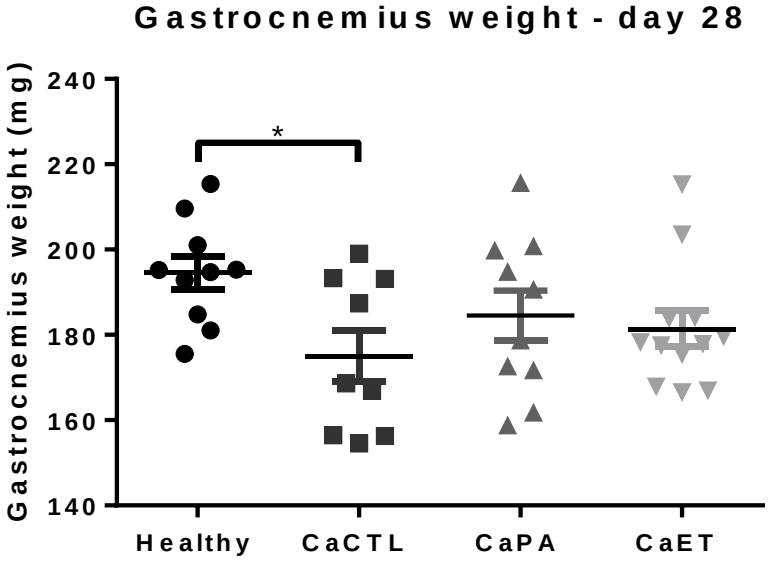


Figure 15 : Graphique du poids du muscle gastrocnémien des différents groupes au jour 28.

Au niveau du poids du muscle soléaire de la patte, nous n'avons pas obtenu de différence significative quant au poids de ce dernier entre les différents groupes (figure 16). Ainsi le soléaire ne semble pas être impacté par la présence du cancer.

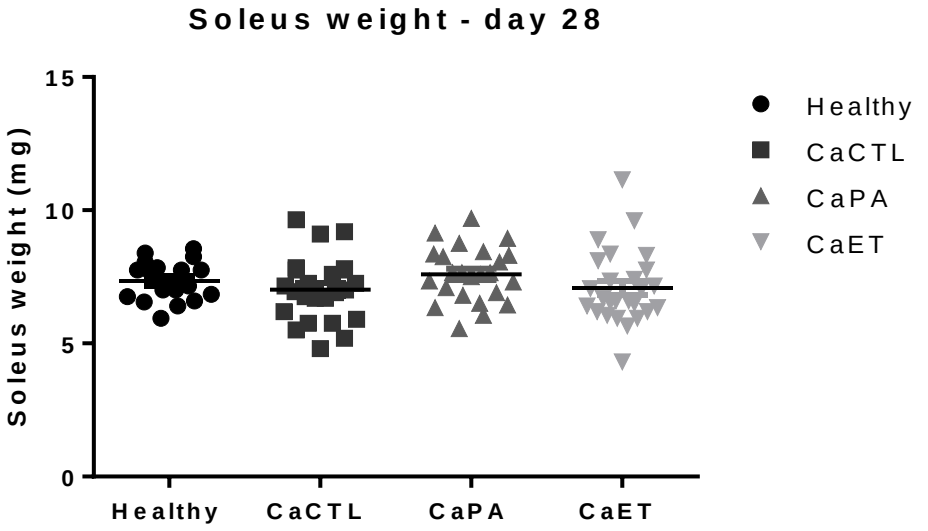


Figure 16 : Graphique du poids du muscle soléaire des différents groupes au jour 28.

On peut observer sur la figure 19, que le poids des muscles tibial antérieur sont supérieur chez le groupe Healthy et le groupe CaET par rapport au groupe CaCTL. Il y a peu de différence entre le groupe CaCTL et CaPA. Cependant aucune de ces différences n'est significative (figure 17). Le cancer de la prostate ne semble pas induire d'atrophie au niveau du tibial antérieur.

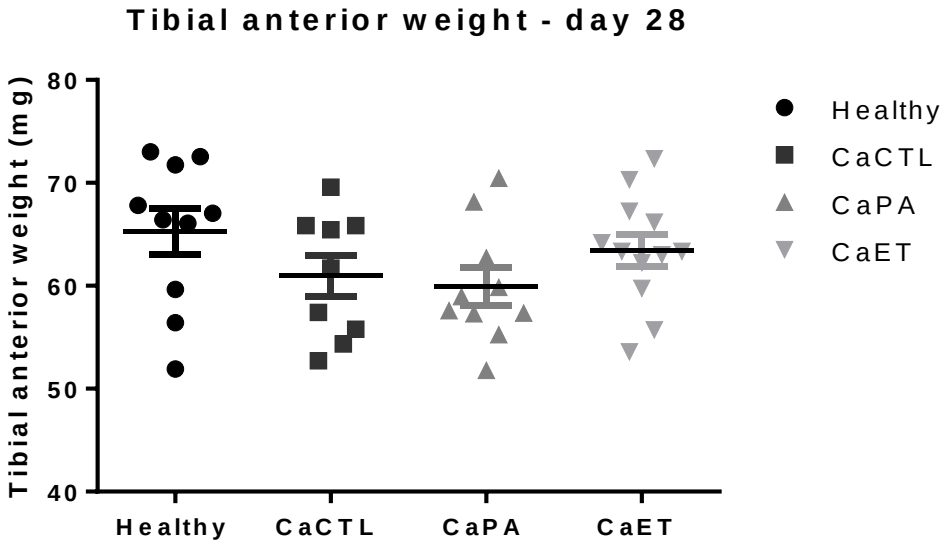


Figure 17 : Graphique du poids du muscle tibial antérieur des différents groupes au jour 28.

Nous n'avons pas non plus obtenu de différences significatives entre les différents groupes pour ce qui est du poids de l'EDL (figure 18).

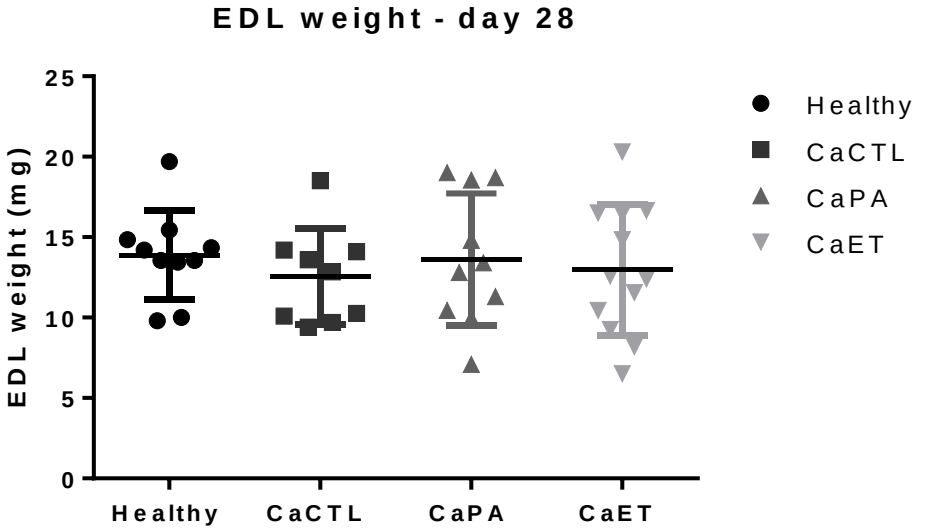


Figure 18 : Graphique du poids du muscle EDL des différents groupes au jour 28.

Ainsi, seul le poids du gastrocnémien semble avoir été atrophié par la présence du cancer. De plus, les deux modalités d'AP testées ne semblent pas protéger de manière significative cette atrophie. Cependant, l'entraînement sur tapis à tout de même permis de lutter contre la perte de la masse grasse et de ralentir la croissance tumorale, contrairement à la modalité d'AP sur roue qui ne semble pas avoir d'effet.

4.6.Consommation alimentaire :

Au vu des résultats précédemment décrits, on peut se demander si la perte de poids chez les souris cancer est due à une diminution de la prise alimentaire indépendamment de la tumeur. Au niveau de la consommation alimentaire, nous n'avons pas observé de différence significative entre les différents groupes, que ce soit pour l'évolution de cette consommation alimentaire représentée dans la figure 19, ou encore au niveau de la consommation alimentaire relevée au dernier jour, au jour 28 (figure 20). L'ensemble des souris ont donc la même prise alimentaire quelque soit modalités d'AP et la présence du cancer.

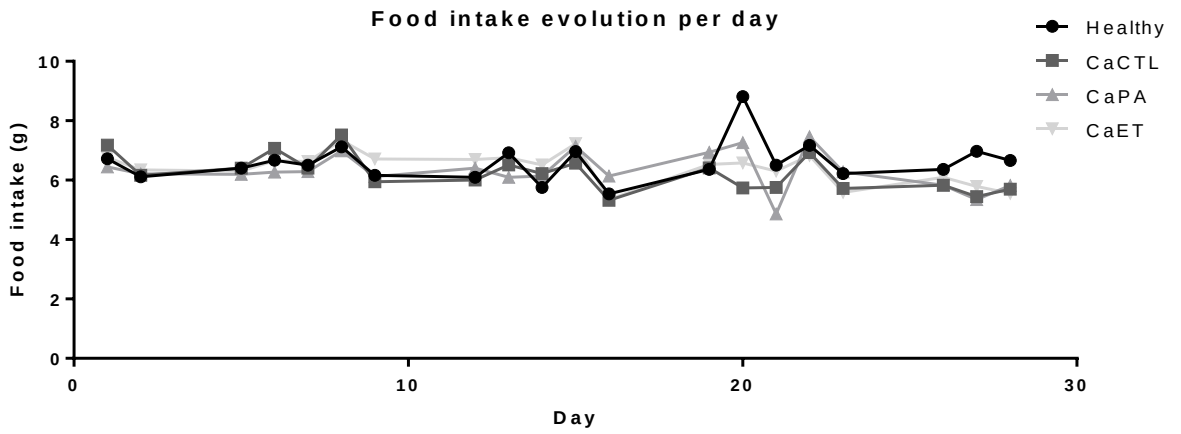


Figure 19 : Graphique de l'évolution de la consommation alimentaire des souris des différents groupes au cours du programme.

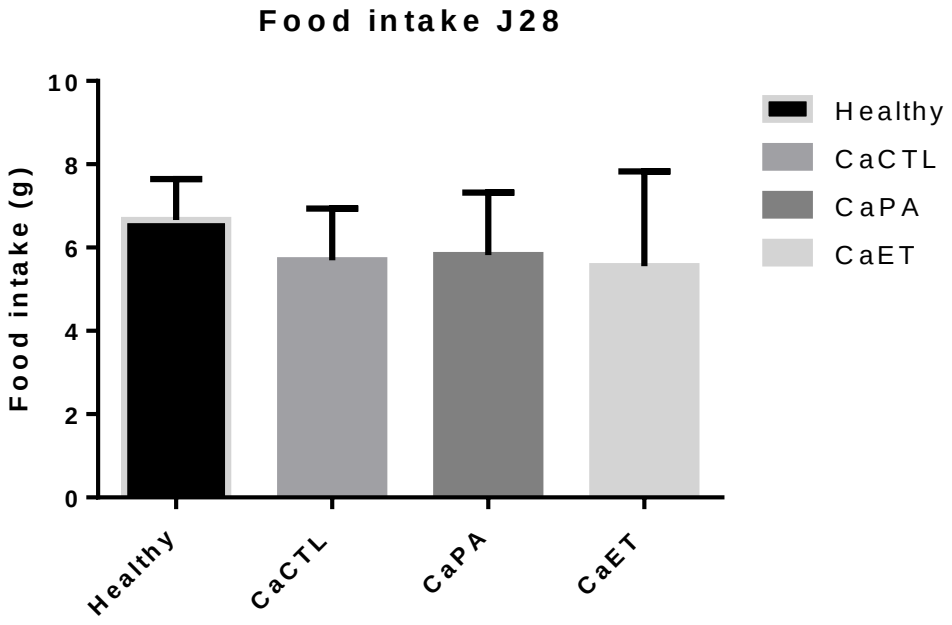


Figure 20 : Histogramme de la consommation alimentaire des souris des différents groupes au jours 28.

4.7.Résultats du test de force :

Si l'on prend les résultats du test de force, on peut observer qu'il y a une différence significative entre le groupe Healthy et CaCTL. Le cancer a bien induit une diminution de la force des souris. Cependant, il semblerait que l'AP, que ce soit la roue ou le tapis, aient engendrer un maintien de la force musculaire. En effet on observe des différences significatives entre le groupe CaCTL et les groupes CaPA et CaET (figure 21).

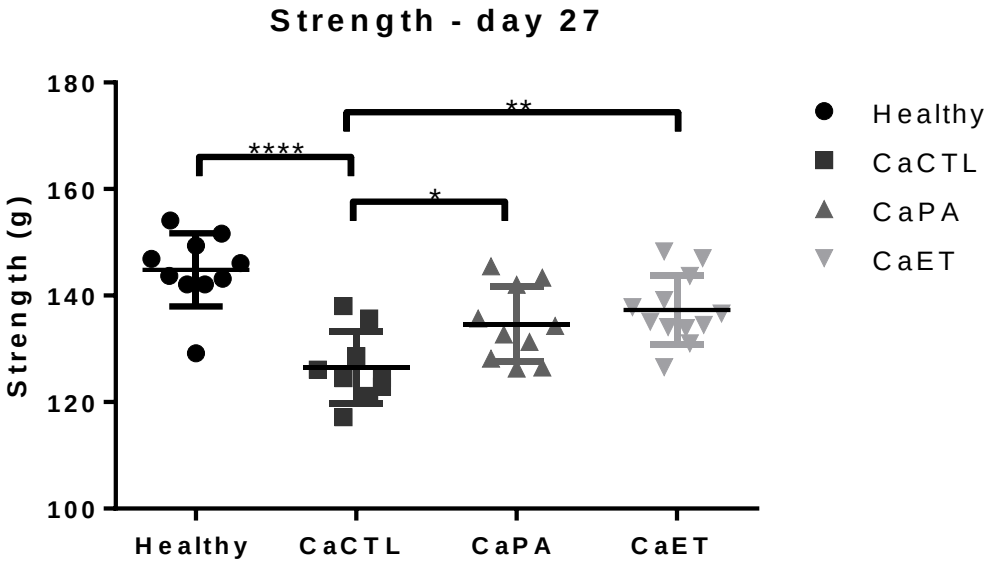


Figure 21 : Graphique des résultats du test de force sur les différents groupes au jours 27.

4.8.Résultat du test VMA :

Contrairement au test de force, au niveau du test VMA nous n'avons pas observé de différences significatives. Cependant il y a une tendance vers des valeurs de VMA plus faible pour le groupe CaCTL en comparaison avec les trois autres groupes. Il semblerait que la pratique d'AP, sur roue ou sur tapis puisse entraîner un meilleur maintien des capacités cardiovasculaires. Malheureusement nous ne pouvons l'affirmer du fait de l'absence de différence significative (figure 22)

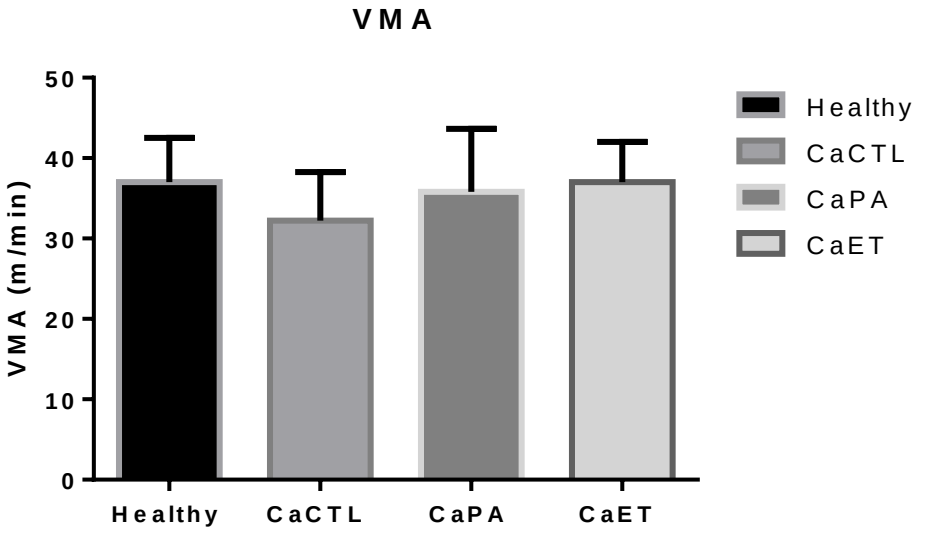


Figure 22 : Histogramme des Résultats du test VMA sur les différents groupes au jours 26

5. Discussion

Lors de l'étude menée dans le cadre de mon stage, nous avons mis en évidence les différences que peut entraîner différents programmes d'AP sur le cancer de la prostate. Sur la croissance tumorale, mais aussi sur la composition corporelle. En effet, nous avons observé des différences entre les groupes de souris pratiquant de l'AP volontaire sur roue et les souris pratiquant un entraînement sur tapis. La modalité d'exercice semble donc jouer un rôle important.

De nos jours, il a été mis en évidence que la pratique d'AP pouvait engendrer de nombreux effets bénéfiques pour les patients atteints de cancer de la prostate. Que ce soit au niveau de la qualité de vie (Hojan et al., 2016a) (Berntsen et al., 2017) (Baguley et al., 2017), la dépression (Brown, Huedo-Medina, et al., 2012) (Chipperfield et al., 2013), la fatigue (Hojan et al., 2016a) (Berntsen et al., 2017) (Baguley et al., 2017) (Newton et al., 2018), les capacités physiques telles que l'endurance cardio-respiratoire (Griffith et al., 2009) (Repka et al., 2014) (Scott et al., 2015) (Galvão et al., 2018), ou la force et la masse musculaire (Thorsen et al., 2012) (Newton et al., 2018) (Galvão et al., 2018), mais aussi sur la tumeur et la survie des patients (Bonn et al., 2015) (Y. Wang et al., 2017) (Dickerman et al., 2019) (Friedenreich et al., 2020).

Cependant, il semblerait qu'il y ait bel et bien des différences entre les différentes formes de cancer de la prostate et les différentes modalités d'AP testée. On peut le voir dans des études in vivo. Sur le modèle TRAMP, qui est un modèle transgénique du cancer de la prostate, et le

modèle LNCaP, qui est un modèle de xénogreffe, la pratique d'AP sur roue a entraîné des améliorations sur la croissance tumorale (Patel, Abuchowski, Sheikh, et al., 2019) (Zheng et al., 2011) (Zheng et al., 2012). Contrairement au modèle PC-3 qui ne se semble pas répondre de la même façon à l'AP sur roue. En effet, l'AP volontaire sur roue n'engendre pas les mêmes bénéfices sur la tumeur sur ce modèle cellulaire qui est androgéno-résistant, qui reflète donc un cancer de la prostate très agressif (Zheng et al., 2008) (Opoku-Acheampong et al., 2019). Pour ce qui est du modèle PPC-1, qui est androgéno-résistant et très proche du modèle PC-3, nous n'avons pas non plus obtenu de résultats significatifs quant aux effets de l'AP volontaire sur roue sur la croissance tumorale. Cependant, nous avons observé que l'entraînement sur tapis avait ralenti la progression de la tumeur en comparaison avec les souris du groupes CaCTL, qui étaient atteintes de cancer et qui ne pratiquaient pas d'AP. Cela rejoint les résultats d'une précédente étude dans laquelle l'entraînement avais ralentit la croissance tumorale sur des souris PPC-1 (Dufresne et al., 2020). Il semblerait que la modalité d'exercice soit un paramètre important en fonction du type de cancer de la prostate.

De récente données obtenu lors de précédentes études qui ont eu lieu au laboratoire M2S et qui n'ont pas encore été publiées ont montré des résultats similaires avec ceux obtenus dans le cadre de ce mémoire. Ces données se sont portées sur le modèle PC-3, et ont montré un meilleur effet du tapis sur la tumeur par rapport à l'AP volontaire sur roue. Cela confirme que la modalité est importante.

Il y a bien des différences entre les différents modèles, mais aussi entre les différentes modalité d'AP.

De plus, les souris pratiquant de l'AP sur roue ont parcouru beaucoup plus de distance chaque jour en comparaisons avec le groupe de souris qui faisaient de l'entraînement sur tapis. Cependant, la distance relevée sur les roues était sur une journée entière, et les souris courraient quand elle voulait, à l'intensité qu'elles souhaitaient et pouvaient s'arrêter n'importe quand. Alors que la distance parcourue par les souris du groupe CaET, était réalisée lors de l'entraînement, donc sans pause, avec une intensité et une fréquence encadrées et définies. Il semblerait donc que la pratique d'une AP dans le cadre d'un entraînement maîtrisé en terme d'intensité, de temps et de fréquence et encadré engendre de meilleurs bénéfices sur la tumeur que la pratique d'AP spontanée volontaire non encadrée et non programmée. Cela rejoint les résultats mis en avant, chez le patient, dans la méta-analyse de Friedenreich et son équipe. En effet, comme énoncé précédemment dans ce mémoire, les AP encadrées et programmées ont

montré des meilleurs résultats sur la survie des patients que les AP dite récréatives ou domestique (Friedenreich et al., 2020).

Pour tenter d'évaluer la cachexie associée au cancer, nous avons pesé les souris ainsi que leur nourriture pour analyser la consommation alimentaire des différents groupes de souris, car la cachexie est associée à une dénutrition et une perte de la masse (K. C. Fearon et al., 2006) (K. Fearon et al., 2011). Nous avons obtenu une différence significative au niveau du poids des souris entre le groupe Healthy et le groupe CaCTL, ce qui peut traduire d'une atteinte du cancer par la cachexie. Mais nous n'avons pas obtenu de différences significatives entre le groupe CaCTL et les groupes de souris pratiquant de l'AP. Même si ces deux derniers groupes ont présenté des poids supérieurs. On ne peut conclure quant au maintien de la masse grâce à l'AP. Les résultats auraient peut-être été significatifs si la tendance observée avait été prolongée, en effet, le programme a seulement duré 28 jours. Cependant, ces résultats sont en adéquation avec ceux obtenus dans des précédentes études. Ces dernières ont montré qu'il n'y avait pas de différences sur le poids des souris atteintes de cancer de la prostate en fonction de la pratique ou non d'AP (Zheng et al., 2008) (Patel, Abuchowski, Sheikh, et al., 2019) (Dufresne et al., 2020). De plus, dans ces études, sont représentées trois lignées cellulaires différentes, il y a les TRAMP, les PC-3 et les PPC-1. On peut donc en déduire que pour n'importe quel modèle, la pratique d'AP ne permet pas de maintenir la masse des souris. De plus, nous avons observé une diminution de la masse grasse, de la force et du muscle gastrocnémien chez les souris cancéreuses. Cela traduit bien la présence de cachexie. Cependant, nous avons observé des disparités au niveau de la composition corporelle en fonction de la pratique d'AP sur roue et de l'entraînement. En effet, nous avons obtenu un maintien de la masse du tissu adipeux chez les souris pratiquant un entraînement sur tapis, alors que l'AP sur roue n'a pas permis de conserver cette masse grasse. L'entraînement aurait donc permis de conserver la masse grâce des souris contrairement aux souris des groupes CaCTL et CaPA. La perte excessive de masse grasse, donc de tissu adipeux, est associé à la cachexie cancéreuse (K. C. Fearon et al., 2006) (K. Fearon et al., 2011). L'entraînement a donc permis de contrer ce paramètre qui est sans doute lié à la cachexie cancéreuse. L'entrainement a aussi permis un meilleur maintien de la force des souris en comparaison avec le groupe pratiquant de l'AP sur roue. Il était déjà connu que la roue permettait d'obtenir un meilleur maintien de la force en comparaison avec un groupe contrôle chez l'animal (Patel, Abuchowski, Sheikh, et al., 2019), mais aussi la pratique d'AP chez l'homme (Thorsen et al., 2012) (Newton et al., 2018) (Galvão et al., 2018). En plus de cela, nous avons prouvé que la modalité choisie pouvait avoir plus ou moins d'effets bénéfiques sur

le maintien de la force. Cela est un résultat prometteur concernant les effets bénéfiques de l'AP, notamment l'entraînement sur la cachexie.

Au niveau de la consommation alimentaire, aucune différence entre les groupes n'a été obtenue, les souris n'ont pas été atteinte par une dénutrition liée à la cachexie du cancer.

Nous avons également pesé quatre différents muscles de la patte de chaque souris pour analyser la composition corporelle, donc la masse musculaire. Mais nous n'avons pas obtenu de différences significatives sur le poids des muscles entre les quatre groupes. Excepté pour le muscle gastrocnémien, qui était supérieur dans le groupe de souris pratiquant de l'AP sur roue. L'AP sur roue aurait donc pu engendrer une hypertrophie de ce muscle. Cependant, cela n'est pas observé pour les autres muscles de la pâte. Même entre le groupe Healthy et CaCTL, il n'y a pas eu de différence significative au niveau du poids des muscles, comme si le cancer ne les avait pas atteints. Il est compliqué de comparé ces résultats avec ceux obtenus dans la littérature, car très peu d'études se sont intéressées à la cachexie et au maintien de la masse musculaire dans le cas de cancer de la prostate. Cependant, une étude a démontré que l'AP volontaire sur roue puisse permettre de maintenir voire d'augmenter la masse musculaire chez des souris TRAMP (Patel, Abuchowski, Sheikh, et al., 2019). Dans cette étude, le protocole à durée 20 semaines, alors que le nôtre n'a duré que 28 jours, les adaptations musculaires n'ont peut-être pas pu être totalement mise en place. Sachant que les premières adaptations musculaires qui peuvent avoir lieu avec la pratique d'AP sont neuromusculaires. Il peut aussi y avoir des modifications de la typologie des fibres indépendamment de la masse.

Il aurait été intéressant de poursuivre avec des analyses histopathologiques des fibres pour voir si le diamètre des fibres était différent entre les groupes, ou s'il y avait plus ou moins de dommage sur les muscles.

Nous avons également pesé le cœur et la rate. Nous n'avons pas non plus obtenu de différence significatives entre les groupes pour ces deux organes. La rate est un indicateur d'inflammation systémique qui peut être présente dans le cas de cachexie cancéreuse. Un poids plus important de la rate est donc associé à une inflammation plus importante (Zimmers et al., 2016) (Zhang et al., 2020). Quant au cœur, dans certaines études nous avons pu observer une atrophie de ce dernier, en raison de la cachexie cancéreuse (Belloum et al., 2017) (Groarke et al., 2019). Dans notre étude nous avons tout de même une tendance, avec un poids du muscle cardiaque inférieur chez les souris cancer, on observe également un meilleur maintien du poids du cœur chez le groupe entraînement, même si les différences ne sont pas significatives cela et encourageant.

Pour finir, le test de VMA n'a pas montré de différence significative entre les groupes, contrairement au test de force. On observe tout de même une tendance qui rejoint les résultats du test d'effort. Le groupe CaET a obtenu des valeurs de VMA supérieur au groupe CaPA et CaCTL. Mais ces résultats ne sont pas significatifs, alors que dans une précédente étude, il a été montré que l'entraînement sur tapis améliore significativement les capacités cardio-respiratoires des souris PPC-1 (Dufresne et al., 2020). Cependant, dans cette étude, c'est un test d'endurance qui est utilisé et non un test d'effort maximal à incrémentation. De plus, nous avons réalisé le test de force et de VMA seulement à la fin du programme, pour observer les différences entre les groupes. Nous aurions pu les réaliser aussi au début pour mieux mettre en évidence l'évolution de ces deux paramètres et ainsi analyser la progression des souris en fonction de l'AP réalisée.

Cette étude comporte quelques limites, notamment l'utilisation de souris athymiques nude, ne possédant pas de système immunitaire développé. De plus l'injection des cellules s'est faite en sous-cutanée, en ectopique. Il est tout de même encourageant de penser que l'entraînement engendre davantage de bénéfice que l'AP sur roue, ce qui laisse penser que la modalité d'exercice à un rôle important dans la prise en charge de ce cancer.

Conclusion

L'étude mise en place dans le cadre de la réalisation de ce mémoire a permis de mettre en avant les effets bénéfiques de l'AP, et plus particulièrement ceux engendrés par l'entraînement. En effet, l'entraînement a permis de ralentir la croissance tumorale et de préserver la masse grasse ainsi que la force des souris PPC-1. Il y aurait donc des modalités d'exercice qui serait plus favorable pour ce type de cancer et la cachexie associée. Pour approfondir cela et ainsi compléter ces résultats, d'autres analyses, tels que l'histopathologie des muscles prélevés et des analyses moléculaires seront nécessaires. Cela permettra d'observer s'il y a des différences entre les groupes au niveau de la typologie des fibres et des dommages musculaires indépendamment de la masse musculaire qui n'a pas montré de différences significatives. Nous pourrons aussi identifier différents agents au point de vue moléculaire, responsable de la prolifération des cellules ainsi que de l'apoptose pour analyser si l'AP et les différentes modalités ont des impacts à ce niveau pour agir sur la tumeur. Les résultats obtenus sont donc préliminaires, mais ils sont encourageants. Davantage d'études seront nécessaires pour compléter cela, mais aussi pour tester d'autres modalités, tels que de l'entraînement en intermittent ou du renforcement musculaire par exemple, sur différentes lignées cellulaires.

Bibliographie

Abd Wahab, N. A., Lajis, N. H., Abas, F., Othman, I., & Naidu, R. (2020). Mechanism of Anti-Cancer Activity of Curcumin on Androgen-Dependent and Androgen-Independent Prostate Cancer. *Nutrients*, *12*(3). https://doi.org/10.3390/nu12030679

ACSM. (2019). Guidelines for Exercise and Cancer,(s. d.). https://www.acsm.org/all-blog-posts/certification-blog/acsm-certified-blog/2019/11/25/acsm-guidelines-exercise-cancer-download

Adami, H. O., McLaughlin, J. K., Hsing, A. W., Wolk, A., Ekbom, A., Holmberg, L., & Persson, I. (1992). Alcoholism and cancer risk : A population-based cohort study. *Cancer Causes & Control: CCC*, *3*(5), 419-425. https://doi.org/10.1007/BF00051354

Adeloye, D., David, R. A., Aderemi, A. V., Iseolorunkanmi, A., Oyedokun, A., Iweala, E. E. J., Omoregbe, N., & Ayo, C. K. (2016). An Estimate of the Incidence of Prostate Cancer in Africa : A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, *11*(4). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153496

Alves, C. R. R., da Cunha, T. F., da Paixão, N. A., & Brum, P. C. (2015). Aerobic exercise training as therapy for cardiac and cancer cachexia. *Life Sciences*, *125*, 9-14. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.11.029

Ancellin, R., & Gaillot-de Saintignon, J. (2017). Bénéfices de l'activité physique pendant et après cancer : Des connaissances scientifiques aux repères pratiques. *Oncologie*, *19*(3), 95-107. https://doi.org/10.1007/s10269-017-2703-3

Antwi, S., & Everson, T. M. (2014). Prognostic impact of definitive local therapy of the primary tumor in men with metastatic prostate cancer at diagnosis : A population-based, propensity score analysis. *Cancer Epidemiology*, *38*(4), 435-441. https://doi.org/10.1016/j.canep.2014.04.002

Aparicio, A. M., Harzstark, A. L., Corn, P. G., Wen, S., Araujo, J. C., Tu, S.-M., Pagliaro, L. C., Kim, J., Millikan, R. E., Ryan, C. J., Tannir, N. M., Zurita, A. J., Mathew, P., Arap, W., Troncoso, P., Thall, P. F., & Logothetis, C. J. (2013). Platinum-Based Chemotherapy for Variant Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Clinical cancer*

research : an official journal of the American Association for Cancer Research, *19*(13), 3621-3630. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3791

Association Française d'Urologie. (2013). Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate. https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-en-onco-urologie-2013-du-ccafu-cancer-de-la-prostate

Aus, G., Robinson, D., Rosell, J., Sandblom, G., Varenhorst, E., & South-East Region Prostate Cancer Group. (2005). Survival in prostate carcinoma--outcomes from a prospective, population-based cohort of 8887 men with up to 15 years of follow-up : Results from three countries in the population-based National Prostate Cancer Registry of Sweden. *Cancer*, *103*(5), 943-951. https://doi.org/10.1002/cncr.20855

Baguley, B. J., Bolam, K. A., Wright, O. R. L., & Skinner, T. L. (2017). The Effect of Nutrition Therapy and Exercise on Cancer-Related Fatigue and Quality of Life in Men with Prostate Cancer : A Systematic Review. *Nutrients*, *9*(9). https://doi.org/10.3390/nu9091003

Belloum, Y., Rannou-Bekono, F., & Favier, F. B. (2017). Cancer-induced cardiac cachexia : Pathogenesis and impact of physical activity (Review). *Oncology Reports*, *37*(5), 2543-2552. https://doi.org/10.3892/or.2017.5542

Berntsen, S., Aaronson, N. K., Buffart, L., Börjeson, S., Demmelmaier, I., Hellbom, M., Hojman, P., Igelström, H., Johansson, B., Pingel, R., Raastad, T., Velikova, G., Åsenlöf, P., & Nordin, K. (2017). Design of a randomized controlled trial of physical training and cancer (Phys-Can)—The impact of exercise intensity on cancer related fatigue, quality of life and disease outcome. *BMC Cancer*, *17*(1), 218. https://doi.org/10.1186/s12885-017-3197-5

Bonn, S. E., Sjölander, A., Lagerros, Y. T., Wiklund, F., Stattin, P., Holmberg, E., Grönberg, H., & Bälter, K. (2015). Physical Activity and Survival among Men Diagnosed with Prostate Cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, *24*(1), 57-64. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0707

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018 : GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide

for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *68*(6), 394-424. https://doi.org/10.3322/caac.21492

Brenner, D. R., Poirier, A. E., Grundy, A., Khandwala, F., McFadden, A., & Friedenreich, C. M. (2017). Cancer incidence attributable to inadequate physical activity in Alberta in 2012. *CMAJ Open*, *5*(2), E338-E344. https://doi.org/10.9778/cmajo.20160044

Brown, J. C., Huedo-Medina, T. B., Pescatello, L. S., Ryan, S. M., Pescatello, S. M., Moker, E., LaCroix, J. M., Ferrer, R. A., & Johnson, B. T. (2012). The Efficacy of Exercise in Reducing Depressive Symptoms among Cancer Survivors : A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, *7*(1), e30955. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030955

Brown, J. C., Winters-Stone, K., Lee, A., & Schmitz, K. H. (2012). Cancer, Physical Activity, and Exercise. *Comprehensive Physiology*, *2*(4), 2775-2809. https://doi.org/10.1002/cphy.c120005

Campbell, K. L., Winters-Stone, K. M., Wiskemann, J., May, A. M., Schwartz, A. L., Courneya, K. S., Zucker, D. S., Matthews, C. E., Ligibel, J. A., Gerber, L. H., Morris, G. S., Patel, A. V., Hue, T. F., Perna, F. M., & Schmitz, K. H. (2019). Exercise Guidelines for Cancer Survivors : Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *51*(11), 2375-2390. https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002116

Castanares, M. A., Copeland, B. T., Chowdhury, W. H., Liu, M. M., Rodriguez, R., Pomper, M. G., Lupold, S. E., & Foss, C. A. (2016). Characterization of a novel metastatic prostate cancer cell line of LNCaP origin. *The Prostate*, *76*(2), 215-225. https://doi.org/10.1002/pros.23115

Chipperfield, K., Fletcher, J., Millar, J., Brooker, J., Smith, R., Frydenberg, M., Oh, T., & Burney, S. (2013). Factors associated with adherence to physical activity guidelines in patients with prostate cancer. *Psycho-Oncology*, *22*(11), 2478-2486. https://doi.org/10.1002/pon.3310

Crawford, E. D. (2009). Understanding the epidemiology, natural history, and key pathways involved in prostate cancer. *Urology*, *73*(5 Suppl), S4-10. https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.03.001

Culp, S. H., Schellhammer, P. F., & Williams, M. B. (2014). Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *European Urology*, *65*(6), 1058-1066. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.012

Dar, T. B., Henson, R. M., & Shiao, S. L. (2019). Targeting Innate Immunity to Enhance the Efficacy of Radiation Therapy. *Frontiers in Immunology*, *9*. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03077

Deloch, L., Derer, A., Hartmann, J., Frey, B., Fietkau, R., & Gaipl, U. S. (2016). Modern Radiotherapy Concepts and the Impact of Radiation on Immune Activation. *Frontiers in Oncology*, *6*. https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00141

Demaria, S., Golden, E. B., & Formenti, S. C. (2015). Role of Local Radiation Therapy in Cancer Immunotherapy. *JAMA Oncology*, *1*(9), 1325-1332. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2756

Dickerman, B. A., Giovannucci, E., Pernar, C. H., Mucci, L. A., & Hernán, M. A. (2019). Guideline-Based Physical Activity and Survival Among US Men With Nonmetastatic Prostate Cancer. *American Journal of Epidemiology*, *188*(3), 579-586. https://doi.org/10.1093/aje/kwy261

Draisma, G., Etzioni, R., Tsodikov, A., Mariotto, A., Wever, E., Gulati, R., Feuer, E., & de Koning, H. (2009). Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening : Importance of methods and context. *Journal of the National Cancer Institute*, *101*(6), 374-383. https://doi.org/10.1093/jnci/djp001

Dufresne, S., Guéritat, J., Chiavassa, S., Noblet, C., Assi, M., Rioux-Leclercq, N., Rannou-Bekono, F., Lefeuvre-Orfila, L., Paris, F., & Rébillard, A. (2020). Exercise training improves radiotherapy efficiency in a murine model of prostate cancer. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *34*(4), 4984-4996. https://doi.org/10.1096/fj.201901728R

Erdman, J. W., Ford, N. A., & Lindshield, B. L. (2009). Are the health attributes of lycopene related to its antioxidant function? *Archives of Biochemistry and Biophysics*, *483*(2), 229-235. https://doi.org/10.1016/j.abb.2008.10.022

Fearon, K. C., Voss, A. C., Hustead, D. S., & Cancer Cachexia Study Group. (2006). Definition of cancer cachexia : Effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *83*(6), 1345-1350. https://doi.org/10.1093/ajcn/83.6.1345

Fearon, K., Strasser, F., Anker, S. D., Bosaeus, I., Bruera, E., Fainsinger, R. L., Jatoi, A., Loprinzi, C., MacDonald, N., Mantovani, G., Davis, M., Muscaritoli, M., Ottery, F., Radbruch, L., Ravasco, P., Walsh, D., Wilcock, A., Kaasa, S., & Baracos, V. E. (2011). Definition and classification of cancer cachexia : An international consensus. *The Lancet. Oncology*, *12*(5), 489-495. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70218-7

Ferreira, R., Nogueira-Ferreira, R., Vitorino, R., Santos, L. L., & Moreira-Gonçalves, D. (2017). The impact of exercise training on adipose tissue remodelling in cancer cachexia. *Porto Biomedical Journal*, *2*(6), 333-339. https://doi.org/10.1016/j.pbj.2017.02.006

Ferrís-i-Tortajada, J., García-i-Castell, J., Berbel-Tornero, O., & Ortega-García, J. A. (2011). [Constitutional risk factors in prostate cancer]. *Actas Urologicas Espanolas*, *35*(5), 282-288. https://doi.org/10.1016/j.acuro.2010.12.009

Finlay, A., Wittert, G., & Short, C. E. (2018). A systematic review of physical activity-based behaviour change interventions reaching men with prostate cancer. *Journal of Cancer Survivorship*, *12*(4), 571-591. https://doi.org/10.1007/s11764-018-0694-8

Fondation ARC. (2018). Cancers de la prostate : Les symptômes et le diagnostic | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. (s. d.-a). https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-prostate/symptomes-diagnostic-cancer

Fondation ARC. (2018). Cancers de la prostate : Les traitements | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. (s. d.-b). https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-prostate/traitement-cancer

Frambati, L., Weber, K. M., Canuto, A., Miralbell, R., Zilli, T., Pichard, C., Joly, C., Voison, N., & Santos, J. F. A. D. (2013). Cancer de la prostate et déprivation androgénique : Bénéfices d'un accompagnement psychologique. *Revue médicale suisse*, *9*(373), 369.

Friedenreich, C. M., Stone, C. R., Cheung, W. Y., & Hayes, S. C. (2020). Physical Activity and Mortality in Cancer Survivors : A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI Cancer Spectrum*, *4*(pkz080). https://doi.org/10.1093/jncics/pkz080

Fuentes, E., Fuentes, F., Vilahur, G., Badimon, L., & Palomo, I. (2013). Mechanisms of chronic state of inflammation as mediators that link obese adipose tissue and metabolic syndrome. *Mediators of Inflammation*, *2013*, 136584. https://doi.org/10.1155/2013/136584

Fujiki, H., Suganuma, M., Okabe, S., Sueoka, N., Komori, A., Sueoka, E., Kozu, T., Tada, Y., Suga, K., Imai, K., & Nakachi, K. (1998). Cancer inhibition by green tea. *Mutation Research*, *402*(1-2), 307-310. https://doi.org/10.1016/s0027-5107(97)00310-2

Gallagher, R. P., & Fleshner, N. (1998). Prostate cancer : 3. Individual risk factors. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne*, *159*(7), 807-813.

Galvão, D. A., Taaffe, D. R., Spry, N., Cormie, P., Joseph, D., Chambers, S. K., Chee, R., Peddle-McIntyre, C. J., Hart, N. H., Baumann, F. T., Denham, J., Baker, M., & Newton, R. U. (2018). Exercise Preserves Physical Function in Prostate Cancer Patients with Bone Metastases. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *50*(3), 393-399. https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001454

Gan, J., Harris, A., & Green, J. (2015). Quantifying the risk of malignancy in patients with visible haematuria presenting to the emergency department. *Journal of Clinical Urology*, *8*(2), 132-138. https://doi.org/10.1177/2051415814548913

Gibson, T. M., Ferrucci, L. M., Tangrea, J. A., & Schatzkin, A. (2010). Epidemiological and clinical studies of nutrition. *Seminars in Oncology*, *37*(3), 282-296. https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2010.05.011

Gleason, D. F. (1992). Histologic grading of prostate cancer : A perspective. *Human Pathology*, *23*(3), 273-279. https://doi.org/10.1016/0046-8177(92)90108-f

Gondos, A., Bray, F., Brewster, D. H., Coebergh, J. W. W., Hakulinen, T., Janssen-Heijnen, M. L. G., Kurtinaitis, J., Brenner, H., & EUNICE Survival Working Group. (2008). Recent trends in cancer survival across Europe between 2000 and 2004 : A model-based period

analysis from 12 cancer registries. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, *44*(10), 1463-1475. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.03.010

Griffith, K., Wenzel, J., Shang, J., Thompson, C., Stewart, K., & Mock, V. (2009). Impact of a walking intervention on cardiorespiratory fitness, self-reported physical function, and pain in patients undergoing treatment for solid tumors. *Cancer*, *115*(20), 4874-4884. https://doi.org/10.1002/cncr.24551

Groarke, J. D., Cheng, S., Jones, L. W., & Moslehi, J. (2019). Cancer cachexia : Getting to the heart of the matter. *European Heart Journal*, *40*(40), e17-e19. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht424

Grozescu, T., & Popa, F. (2017). Prostate cancer between prognosis and adequate/proper therapy. *Journal of Medicine and Life*, *10*(1), 5-12.

Haileamlak, A. (2019). (s. d.). Physical Inactivity : The Major Risk Factor for Non-Communicable Diseases. 1.

Heidenreich, A., Bastian, P. J., Bellmunt, J., Bolla, M., Joniau, S., van der Kwast, T., Mason, M., Matveev, V., Wiegel, T., Zattoni, F., Mottet, N., & European Association of Urology. (2014). EAU guidelines on prostate cancer. Part II : Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *European Urology*, *65*(2), 467-479. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.002

Hiatt, R. A., Armstrong, M. A., Klatsky, A. L., & Sidney, S. (1994). Alcohol consumption, smoking, and other risk factors and prostate cancer in a large health plan cohort in California (United States). *Cancer Causes & Control: CCC*, *5*(1), 66-72. https://doi.org/10.1007/BF01830728

Hojan, K., Kwiatkowska-Borowczyk, E., Leporowska, E., Górecki, M., Ozga-Majchrzak, O., Milecki, T., & Milecki, P. (2016). Physical exercise for functional capacity, blood immune function, fatigue, and quality of life in high-risk prostate cancer patients during radiotherapy : A prospective, randomized clinical study. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, *52*(4), 489-501.

Hosain, G. M. M., Sanderson, M., Du, X. L., Chan, W., & Strom, S. S. (2011). Racial/ethnic differences in predictors of PSA screening in a tri-ethnic population. *Central European Journal of Public Health, 19*(1), 30-34. https://doi.org/10.21101/cejph.a3622

Hsing, A. W., McLaughlin, J. K., Schuman, L. M., Bjelke, E., Gridley, G., Wacholder, S., Chien, H. T., & Blot, W. J. (1990). Diet, tobacco use, and fatal prostate cancer : Results from the Lutheran Brotherhood Cohort Study. *Cancer Research*, *50*(21), 6836-6840.

Hu, K., Tian, Y., Du, Y., Huang, L., Chen, J., Li, N., Liu, W., Liang, Z., & Zhao, L. (2016). Atrazine promotes RM1 prostate cancer cell proliferation by activating STAT3 signaling. *International Journal of Oncology*, *48*(5), 2166-2174. https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3433

Humpel, N., & Iverson, D. C. (2007). Depression and quality of life in cancer survivors : Is there a relationship with physical activity? *The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, *4*, 65. https://doi.org/10.1186/1479-5868-4-65

Humphrey, P. A. (2017). Histopathology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 7*(10). https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030411

Huncharek, M., Haddock, K. S., Reid, R., & Kupelnick, B. (2010). Smoking as a risk factor for prostate cancer : A meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *American Journal of Public Health, 100*(4), 693-701. https://doi.org/10.2105/AJPH.2008.150508

Hurwitz, A. A., Foster, B. A., Allison, J. P., Greenberg, N. M., & Kwon, E. D. (2001). The TRAMP mouse as a model for prostate cancer. *Current Protocols in Immunology, Chapter 20*, Unit 20.5. https://doi.org/10.1002/0471142735.im2005s45

Igawa, T., Lin, F.-F., Lee, M.-S., Karan, D., Batra, S. K., & Lin, M.-F. (2002). Establishment and characterization of androgen-independent human prostate cancer LNCaP cell model. *The Prostate*, *50*(4), 222-235. https://doi.org/10.1002/pros.10054

INSERM. (2019). Activité physique : Prévention et traitement des maladies chroniques. (s. d.-b). Inserm - La science pour la santé. https://www.inserm.fr/information-en-sante/expertises-collectives/activite-physique-prevention-et-traitement-maladies-chroniques

INSERM. (2019). Rapport Exposition Aux Pesticides Et Au Chlordécone. (s. d.-a). https://www.inserm.fr/sites/default/files/2019-06/Inserm_RapportExpositionAuxPesticidesEtAuChlord%C3%A9cone_2019.pdf

Institut National du Cancer. Diagnostic d'un cancer de la prostate—Cancer de la prostate. (s. d.). https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Diagnostic-et-bilan-initial

Institut National du Cancer. (2017). Bénéfices de l'activité physique pendant et après cancer—Des connaissances aux repères pratiques—Ref : ETACTPHYRA17. (s. d.). https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Benefices-de-l-activite-physique-pendant-et-apres-cancer-Des-connaissances-aux-reperes-pratiques

Joseph, M. A., Moysich, K. B., Freudenheim, J. L., Shields, P. G., Bowman, E. D., Zhang, Y., Marshall, J. R., & Ambrosone, C. B. (2004). Cruciferous vegetables, genetic polymorphisms in glutathione S-transferases M1 and T1, and prostate cancer risk. *Nutrition and Cancer*, *50*(2), 206-213. https://doi.org/10.1207/s15327914nc5002_11

Kaaks, R., & Stattin, P. (2010). Obesity, endogenous hormone metabolism, and prostate cancer risk : A conundrum of « highs » and « lows ». *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)*, *3*(3), 259-262. https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0014

Kazerouni, N., Sinha, R., Hsu, C. H., Greenberg, A., & Rothman, N. (2001). Analysis of 200 food items for benzo[a]pyrene and estimation of its intake in an epidemiologic study. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, *39*(5), 423-436. https://doi.org/10.1016/s0278-6915(00)00158-7

Keam, S. P., Halse, H., Nguyen, T., Wang, M., Van Kooten Losio, N., Mitchell, C., Caramia, F., Byrne, D. J., Haupt, S., Ryland, G., Darcy, P. K., Sandhu, S., Blombery, P., Haupt, Y., Williams, S. G., & Neeson, P. J. (2020). High dose-rate brachytherapy of localized prostate cancer converts tumors from cold to hot. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, *8*(1). https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000792

Ku, S.-Y., Gleave, M. E., & Beltran, H. (2019). Towards precision oncology in advanced prostate cancer. *Nature Reviews. Urology*, *16*(11), 645-654. https://doi.org/10.1038/s41585-019-0237-8

Kuroda, K., Horiguchi, Y., Nakashima, J., Kikuchi, E., Kanao, K., Miyajima, A., Ohigashi, T., Umezawa, K., & Murai, M. (2005). Prevention of Cancer Cachexia by a Novel Nuclear Factor κB Inhibitor in Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research*, *11*(15), 5590-5594. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2561

Kyle, C., Ewing, T., Wu, X.-C., Mercante, D., Lifsey, D., Meunier, C., Jefferson, L., Sartor, O., & Rayford, W. (2004). Statewide analysis of serum prostate specific antigen levels in Louisiana men without prostate cancer. *The Journal of the Louisiana State Medical Society: Official Organ of the Louisiana State Medical Society*, *156*(6), 319-323.

Lee, I.-M., Shiroma, E. J., Lobelo, F., Puska, P., Blair, S. N., & Katzmarzyk, P. T. (2012). Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide : An analysis of burden of disease and life expectancy. *The Lancet*, *380*(9838), 219-229. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61031-9

Lin, P.-H., Liu, J.-M., Hsu, R.-J., Chuang, H.-C., Chang, S.-W., Pang, S.-T., Chang, Y.-H., Chuang, C.-K., & Lin, S.-K. (2018). Depression Negatively Impacts Survival of Patients with Metastatic Prostate Cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *15*(10). https://doi.org/10.3390/ijerph15102148

Lin, W.-Y., Chang, Y.-H., Lin, C.-L., Kao, C.-H., & Wu, H.-C. (2017). Erectile dysfunction and the risk of prostate cancer. *Oncotarget*, *8*(32), 52690-52698. https://doi.org/10.18632/oncotarget.17082

Liu, Y., Hu, F., Li, D., Wang, F., Zhu, L., Chen, W., Ge, J., An, R., & Zhao, Y. (2011). Does physical activity reduce the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *European Urology*, *60*(5), 1029-1044. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.07.007

Llaverias, G., Danilo, C., Wang, Y., Witkiewicz, A. K., Daumer, K., Lisanti, M. P., & Frank, P. G. (2010). A Western-Type Diet Accelerates Tumor Progression in an Autochthonous Mouse Model of Prostate Cancer. *The American Journal of Pathology*, *177*(6), 3180-3191. https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.100568

Maréchal, R. (2019). Effet d'un programme d'exercice mixte sur la capacité fonctionnelle et la sédentarité chez des personnes âgées en traitement contre le cancer. http://hdl.handle.net/11143/14663

Martin, R. M., Vatten, L., Gunnell, D., Romundstad, P., & Nilsen, T. I. L. (2008). Lower urinary tract symptoms and risk of prostate cancer : The HUNT 2 Cohort, Norway. *International Journal of Cancer*, *123*(8), 1924-1928. https://doi.org/10.1002/ijc.23713

McClintock, T., Landenberg, N. von, Cole, A., Lipsitz, S., Gild, P., Sun, M., Fletcher, S., Roghmann, F., Menon, M., Nguyen, P., Noldus, J., Choueiri, T., Kibel, A., & Trinh, Q.-D. (2019). Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy Prior to Radical Prostatectomy : Recent Trends in Utilization and Association with Postoperative Surgical Margin Status. *Annals of surgical oncology : the official journal of the Society of Surgical Oncology*, *26*(1), 297-305.

McNeal, J. E. (1981). The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate*, *2*(1), 35-49. https://doi.org/10.1002/pros.2990020105

McNeal, J. E. (1988). Normal histology of the prostate. *The American Journal of Surgical Pathology*, *12*(8), 619-633. https://doi.org/10.1097/00000478-198808000-00003

Merriel, S. W. D., Funston, G., & Hamilton, W. (2018). Prostate Cancer in Primary Care. *Advances in Therapy*, *35*(9), 1285-1294. https://doi.org/10.1007/s12325-018-0766-1

Mishra, S. I., Scherer, R. W., Snyder, C., Geigle, P. M., Berlanstein, D. R., & Topaloglu, O. (2012). Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *8*, CD008465. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008465.pub2

Moreira, Â., Pereira, S. S., Costa, M., Morais, T., Pinto, A., Fernandes, R., & Monteiro, M. P. (2015). Adipocyte Secreted Factors Enhance Aggressiveness of Prostate Carcinoma Cells. *PLOS ONE*, *10*(4), e0123217. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123217

Nader, R., El Amm, J., & Aragon-Ching, J. B. (2018). Role of chemotherapy in prostate cancer. *Asian Journal of Andrology*, *20*(3), 221-229. https://doi.org/10.4103/aja.aja_40_17

Newton, R. U., Jeffery, E., Galvão, D. A., Peddle-McIntyre, C. J., Spry, N., Joseph, D., Denham, J. W., & Taaffe, D. R. (2018). Body composition, fatigue and exercise in patients with prostate cancer undergoing androgen-deprivation therapy. *BJU International*, *122*(6), 986-993. https://doi.org/10.1111/bju.14384

Ngo, T. H., Barnard, R. J., Tymchuk, C. N., Cohen, P., & Aronson, W. J. (2002). Effect of diet and exercise on serum insulin, IGF-I, and IGFBP-1 levels and growth of LNCaP cells in vitro (United States). *Cancer Causes & Control: CCC*, *13*(10), 929-935. https://doi.org/10.1023/a:1021911517010

Nock, N. L., Liu, X., Cicek, M. S., Li, L., Macarie, F., Rybicki, B. A., Plummer, S. J., Maclennan, G. T., Casey, G., & Witte, J. S. (2006). Polymorphisms in polycyclic aromatic hydrocarbon metabolism and conjugation genes, interactions with smoking and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *15*(4), 756-761. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0826

OMS. (2015) Cancer. (s. d.). https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer

OMS. (2020) Activité physique. (s. d.-a). https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity

OMS. (2020). L'OMS présente des mesures de lutte contre le cancer qui pourraient sauver 7 millions de vies. (s. d.). https://www.who.int/fr/news/item/04-02-2020-who-outlines-steps-to-save-7-million-lives-from-cancer

Opoku-Acheampong, A. B., Baumfalk, D. R., Horn, A. G., Kunkel, O. N., Ganta, C. K., McCullough, D. J., Siemann, D. W., Muller-Delp, J., & Behnke, B. J. (2019). Prostate cancer cell growth characteristics in serum and prostate-conditioned media from moderate-intensity exercise-trained healthy and tumor-bearing rats. *American Journal of Cancer Research*, *9*(4), 650-667.

Patel, D. I., Abuchowski, K., Bedolla, R., Rivas, P., Musi, N., Reddick, R., & Kumar, A. P. (2019). Nexrutine and exercise similarly prevent high grade prostate tumors in transgenic mouse model. *PloS One*, *14*(12), e0226187. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226187

Patel, D. I., Abuchowski, K., Sheikh, B., Rivas, P., Musi, N., & Kumar, A. P. (2019). Exercise preserves muscle mass and force in a prostate cancer mouse model. *European Journal of Translational Myology*, *29*(4), 8520. https://doi.org/10.4081/ejtm.2019.8520

Patel, D. I., Wallace, D., Abuchowski, K., Rivas, P., Gallegos, A., Musi, N., & Kumar, A. P. (2019). Nexrutine® preserves muscle mass similar to exercise in prostate cancer mouse model. *Physiological Reports*, *7*(16), e14217. https://doi.org/10.14814/phy2.14217

Peisch, S. F., Van Blarigan, E. L., Chan, J. M., Stampfer, M. J., & Kenfield, S. A. (2017). Prostate cancer progression and mortality : A review of diet and lifestyle factors. *World Journal of Urology*, *35*(6), 867-874. https://doi.org/10.1007/s00345-016-1914-3

Pirl, W. F., Siegel, G. I., Goode, M. J., & Smith, M. R. (2002). Depression in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer : A Pilot Study. *Psycho-Oncology*, *11*(6), 518-523. https://doi.org/10.1002/pon.592

Quinn, M., & Babb, P. (2002). Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I : International comparisons. *BJU International*, *90*(2), 162-173. https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2002.2822.x

Randall, J., Haque, W., Butler, E. B., & Teh, B. S. (2019). Cancer related fatigue in prostate cancer. *Translational Andrology and Urology*, *8*(Suppl 1), S106-S108. https://doi.org/10.21037/tau.2018.12.06

Rawla, P. (2019). Epidemiology of Prostate Cancer. *World Journal of Oncology*, *10*(2), 63-89. https://doi.org/10.14740/wjon1191

Repka, C. P., Peterson, B. M., Brown, J. M., Lalonde, T. L., Schneider, C. M., & Hayward, R. (2014). Cancer type does not affect exercise-mediated improvements in cardiorespiratory function and fatigue. *Integrative Cancer Therapies*, *13*(6), 473-481. https://doi.org/10.1177/1534735414547108

Rice, S. M., Oliffe, J. L., Kelly, M. T., Cormie, P., Chambers, S., Ogrodniczuk, J. S., & Kealy, D. (2018). Depression and Prostate Cancer : Examining Comorbidity and Male-Specific Symptoms. *American Journal of Men's Health*, *12*(6), 1864-1872. https://doi.org/10.1177/1557988318784395

Rizos, C., Papassava, M., Golias, C., & Charalabopoulos, K. (2010). Alcohol consumption and prostate cancer : A mini review. *Experimental Oncology*, *32*(2), 66-70.

Rohrmann, S., Platz, E. A., Kavanaugh, C. J., Thuita, L., Hoffman, S. C., & Helzlsouer, K. J. (2007). Meat and dairy consumption and subsequent risk of prostate cancer in a US cohort study. *Cancer Causes & Control: CCC*, *18*(1), 41-50. https://doi.org/10.1007/s10552-006-0082-y

Ross, R., Blair, S. N., Arena, R., Church, T. S., Després, J.-P., Franklin, B. A., Haskell, W. L., Kaminsky, L. A., Levine, B. D., Lavie, C. J., Myers, J., Niebauer, J., Sallis, R., Sawada, S. S., Sui, X., Wisløff, U., American Heart Association Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, … Stroke Council. (2016). Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice : A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, *134*(24), e653-e699. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000461

Ryan, C., Wefel, J. S., & Morgans, A. K. (2020). A review of prostate cancer treatment impact on the CNS and cognitive function. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, *23*(2), 207-219. https://doi.org/10.1038/s41391-019-0195-5

Saini, S. (2016). PSA and beyond : Alternative prostate cancer biomarkers. *Cellular Oncology (Dordrecht)*, *39*(2), 97-106. https://doi.org/10.1007/s13402-016-0268-6

Sakr, W. A., Haas, G. P., Cassin, B. F., Pontes, J. E., & Crissman, J. D. (1993). The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *The Journal of Urology*, *150*(2 Pt 1), 379-385. https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35487-3

Scott, J. M., Hornsby, W. E., Lane, A., Kenjale, A. A., Eves, N. D., & Jones, L. W. (2015). Reliability of maximal cardiopulmonary exercise testing in men with prostate cancer. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *47*(1), 27-32. https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000370

Seisen, T., Rouprêt, M., Faix, A., & Droupy, S. (2012). La prostate : Une glande au carrefour uro-génital. *Progrès en Urologie*, *22*, S2-S6. https://doi.org/10.1016/S1166-7087(12)70028-3

Shephard, R. J. (2017). Physical Activity and Prostate Cancer : An Updated Review. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.), 47*(6), 1055-1073. https://doi.org/10.1007/s40279-016-0648-0

Sinha, R., Park, Y., Graubard, B. I., Leitzmann, M. F., Hollenbeck, A., Schatzkin, A., & Cross, A. J. (2009). Meat and meat-related compounds and risk of prostate cancer in a large prospective cohort study in the United States. *American Journal of Epidemiology*, *170*(9), 1165-1177. https://doi.org/10.1093/aje/kwp280

Société Canadienne du Cancer. La prostate. https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/prostate/prostate-cancer/the-prostate/?region=qc

Soliman, S., Aronson, W. J., & Barnard, R. J. (2011). Analyzing Serum-Stimulated Prostate Cancer Cell Lines After Low-Fat, High-Fiber Diet and Exercise Intervention. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM, 2011*. https://doi.org/10.1093/ecam/nep031

Stram, D. O., Hankin, J. H., Wilkens, L. R., Park, S., Henderson, B. E., Nomura, A. M. Y., Pike, M. C., & Kolonel, L. N. (2006). Prostate cancer incidence and intake of fruits, vegetables and related micronutrients : The multiethnic cohort study* (United States). *Cancer Causes & Control: CCC*, *17*(9), 1193-1207. https://doi.org/10.1007/s10552-006-0064-0

Talmadge, J. E., Singh, R. K., Fidler, I. J., & Raz, A. (2007). Murine Models to Evaluate Novel and Conventional Therapeutic Strategies for Cancer. *The American Journal of Pathology*, *170*(3), 793-804. https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.060929

Tan, B. H. L., & Fearon, K. C. H. (2008). Cachexia : Prevalence and impact in medicine. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, *11*(4), 400-407. https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328300ecc1

Teo, M. Y., Rathkopf, D. E., & Kantoff, P. (2019). Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Annual Review of Medicine*, *70*, 479-499. https://doi.org/10.1146/annurev-med-051517-011947

Thorsen, L., Nilsen, T. S., Raastad, T., Courneya, K. S., Skovlund, E., & Fosså, S. D. (2012). A randomized controlled trial on the effectiveness of strength training on clinical and

muscle cellular outcomes in patients with prostate cancer during androgen deprivation therapy : Rationale and design. *BMC Cancer*, *12*, 123. https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-123

Tymchuk, C. N., Barnard, R. J., Heber, D., & Aronson, W. J. (2001). Evidence of an inhibitory effect of diet and exercise on prostate cancer cell growth. *The Journal of Urology*, *166*(3), 1185-1189.

Van Breemen, R. B., & Pajkovic, N. (2008). Multitargeted therapy of cancer by lycopene. *Cancer Letters*, *269*(2), 339-351. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.05.016

Wang, G., Zhao, D., Spring, D. J., & DePinho, R. A. (2018). Genetics and biology of prostate cancer. *Genes & Development*, *32*(17-18), 1105-1140. https://doi.org/10.1101/gad.315739.118

Wang, X. S., & Woodruff, J. F. (2015). Cancer-related and treatment-related fatigue. *Gynecologic Oncology*, *136*(3), 446-452. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.10.013

Wang, Y., Jacobs, E. J., Gapstur, S. M., Maliniak, M. L., Gansler, T., McCullough, M. L., Stevens, V. L., & Patel, A. V. (2017). Recreational Physical Activity in Relation to Prostate Cancer–specific Mortality Among Men with Nonmetastatic Prostate Cancer. *European Urology*, *72*(6), 931-939. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.06.037

Wang, Z., Corey, E., Hass, G. M., Higano, C. S., True, L. D., Wallace, D., Tisdale, M. J., & Vessella, R. L. (2003). Expression of the human cachexia-associated protein (HCAP) in prostate cancer and in a prostate cancer animal model of cachexia. *International Journal of Cancer*, *105*(1), 123-129. https://doi.org/10.1002/ijc.11035

Wu, I., & Modlin, C. S. (2012). Disparities in prostate cancer in African American men : What primary care physicians can do. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, *79*(5), 313-320. https://doi.org/10.3949/ccjm.79a.11001

Yeon, A., Wang, Y., Su, S., Lo, E. M., & Kim, H. L. (2020). Syngeneic murine model for prostate cancer using RM1 cells transfected with gp100. *The Prostate*, *80*(5), 424-431. https://doi.org/10.1002/pros.23957

Zhang, W.-L., Li, N., Shen, Q., Fan, M., Guo, X.-D., Zhang, X.-W., Zhang, Z., & Liu, X. (2020). Establishment of a mouse model of cancer cachexia with spleen deficiency syndrome and the effects of atractylenolide I. *Acta Pharmacologica Sinica*, *41*(2), 237-248. https://doi.org/10.1038/s41401-019-0275-z

Zheng, X., Cui, X.-X., Huang, M.-T., Liu, Y., Shih, W. J., Lin, Y., Lu, Y. P., Wagner, G. C., & Conney, A. H. (2008). Inhibitory effect of voluntary running wheel exercise on the growth of human pancreatic Panc-1 and prostate PC-3 xenograft tumors in immunodeficient mice. *Oncology Reports*, *19*(6), 1583-1588.

Zheng, X., Cui, X.-X., Gao, Z., Zhao, Y., Shi, Y., Huang, M.-T., Liu, Y., Wagner, G. C., Lin, Y., Shih, W. J., Rao, C. V., Yang, C. S., & Conney, A. H. (2011). Inhibitory effect of dietary atorvastatin and celecoxib together with voluntary running wheel exercise on the progression of androgen-dependent LNCaP prostate tumors to androgen independence. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *2*(2), 221-228. https://doi.org/10.3892/etm.2011.203

Zheng, X., Cui, X.-X., Huang, M.-T., Liu, Y., Wagner, G. C., Lin, Y., Shih, W. J., Lee, M.-J., Yang, C. S., & Conney, A. H. (2012). Inhibition of progression of androgen-dependent prostate LNCaP tumors to androgen independence in SCID mice by oral caffeine and voluntary exercise. *Nutrition and Cancer*, *64*(7), 1029-1037. https://doi.org/10.1080/01635581.2012.716899

Zimmers, T. A., Fishel, M. L., & Bonetto, A. (2016). STAT3 in the systemic inflammation of cancer cachexia. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, *54*, 28-41. https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2016.02.009

Liste des abréviations :

ACSM : American College of Sports Medicine

AP : Activité Physique

CaCTL : groupe souris Cancer Contrôle

CaET : groupe souris Cancer Entraînement

CaPA : groupe souris Cancer Activité Physique

CRF : Cancer related Fatigue

EAPA : Enseignant en Activité Physique Adaptée

EDL : Extensor Digitorum Longus muscle

GSM : Grip Strenght Meter

IMC : Indice de Masse Corporelle

INCa : Institut Nationale du Cancer

INSERM : Institut Nationale de la Santé et de la Recherche Médicale

IRM : Imagerie à résonnance magnétique

LUTS : Lower Urinary Tract Symptoms

MET : Metabolic Equivalent of Task

NF-kB : Nuclear Factor-kappa B

NK : Natural Killer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PBS : Phosphate Buffered Saline

PSA : Prostate Specific Antigen

VMA : Vitesse Maximale Aérobie

VO2 : Consommation maximal d'oxygène (débit)

WCRF : World Cancer Research Fund

Table des illustrations :

Table de référence des figures :

Figure 1 : physiologie de la prostate (Société canadienne du cancer) 11
Figure 2 : Représentation des grades histologiques du cancer de la prostate (Gleason, 1992) 12
Figure 3 : classification TNM et classification d'Amico (Adapté de Salomon et al 2010) 13
Figure 4 : Graphique représentent le pourcentage de la perte de poids en fonction des différents types de cancer (adapté deTan et fearon, 2008). 16
Figure 5 : Les effets de la pratique d'AP avant et après le diagnostic du cancer sur la mortalité toutes causes confondues. 25
Figure 6 : Les effets de la pratique d'AP avant et après le diagnostic du cancer sur la mortalité spécifique au cancer. 25
Figure 7 : design expérimental 33
Figure 8 : Graphique de la distance parcourue lors de l'AP sur roue versus la distance parcourue lors de l'entraînement sur tapis au cours du programme..... 40
Figure 9 : Graphique de l'évolution de la croissance tumorale des trois différents groupes, CaCTL, CaPA et CaET au cours du programme. 41
Figure 10 : Histogramme du Pourcentage du poids des souris des différents groupes au jour 28, en fonction de leur poids de départ au jour 0. 42
Figure 11 : Histogramme du pourcentage du poids des souris sans la tumeur, des différents groupes au jour 28, en fonction de leurs poids de départ au jour 0. 43
Figure 12 : Graphique du poids du tissu adipeux des différents groupes au jour 28. 44
Figure 13 : Graphique du poids du cœur des souris des différents groupes au jour 28. 45
Figure 14 : Graphique du poids de la rate des souris des différents groupes au jour 28..... 45
Figure 15 : Graphique du poids du muscle gastrocnémien des différents groupes au jour 28. 46
Figure 16 : Graphique du poids du muscle soléaire des différents groupes au jour 28. 47
Figure 17 : Graphique du poids du muscle tibial antérieur des différents groupes au jour 28. 47
Figure 18 : Graphique du poids du muscle EDL des différents groupes au jour 28. 48
Figure 19 : Graphique de l'évolution de la consommation alimentaire des souris des différents groupes au cours du programme. 49

Figure 20 : Histogramme de la consommation alimentaire des souris des différents groupes au jours 28. 49
Figure 21 : Graphique des résultats du test de force sur les différents groupes au jours 27. .. 50
Figure 22 : Histogramme des Résultats du test VMA sur les différents groupes au jours 26 51

Table de référence des tableaux :

Tableau 1 : Présentations des trois catégories de LUTS 15
Tableau 2 : présentation des groupes de souris et leurs caractéristiques. 34
Tableau 3 : Multiples comparaisons du pourcentage de poids des souris au jour 28 par rapport au poids du jour 0, avec et sans le poids de la tumeur. 43

Annexes

Annexe 1 : séance d'accommodation au tapis :

Temps	Vitesse	Pente
5 min	0 m/min	0%
2 min	5 m/min	0%
2 min	8 m/min	0%
2 min	10 m/min	0%
2 min	12 m/min	0%
2 min	15 m/min	0%

Annexe 2 : séance d'entrainement avec échauffement :

Echauffement		
Temps	Vitesse	Pente
2 min	10 m/min	10%
2 min	12 m/min	10%
2 min	14 m/min	10%
2 min	16 m/min	10%
Corps de séance: 18 m/min		
Date	Temps	pente
18-mars	10	10%
19-mars	18	10%
22-mars	24	10%
23-mars	30	10%
24-mars	36	10%
25-mars	42	10%
26-mars	47	10%
29-mars	52	10%
30-mars	56	10%
31-mars	60	10%
01-avr	60	10%
02-avr	60	10%
05-avr	60	10%
06-avr	60	10%

Annexe 3 : analyse statistique de l'évolution de la croissance tumorale :

Croissance tumorale

- Visualisation
- Modélisation
  - Modèle complet
  - Effets aléatoires
  - Effets fixes
  - Analyse du modèle final

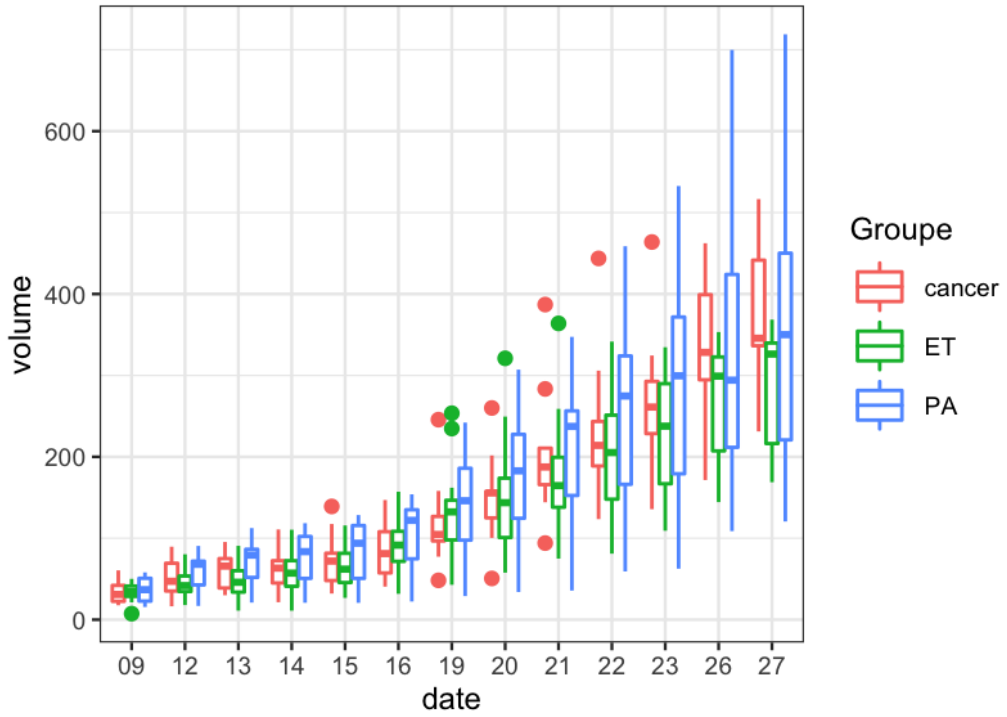

```
> library(tidyverse)
> theme_set(theme_bw(base_size = 9))
> library(viridis)
> #scale_colour_continuous <- scale_colour_viridis_b
> #scale_colour_discrete <- function(...){
> #  scale_colour_viridis(discrete = TRUE, option = "B")
> #}
> library(nlme)
> library(readxl)
> library(visdat)
> library(broom)
```

Visualisation

```
> data <- read_csv2("data/data3.csv")
> data <- data %>% select(-c(`10`,`11`,`17`,`18`,`24`,`25`))
> names(data)[3] <- "09"
> tbl1 <- data %>% pivot_longer(-
c(Groupe,Id),names_to="date",values_to="volume") %>%
+   mutate(date_num=as.numeric(date))
> knitr::kable(tbl1 %>% group_by(Groupe,date) %>%
summarize(moy=mean(volume)) %>%
+                pivot_wider(names_from=date,values_from = moy))
```

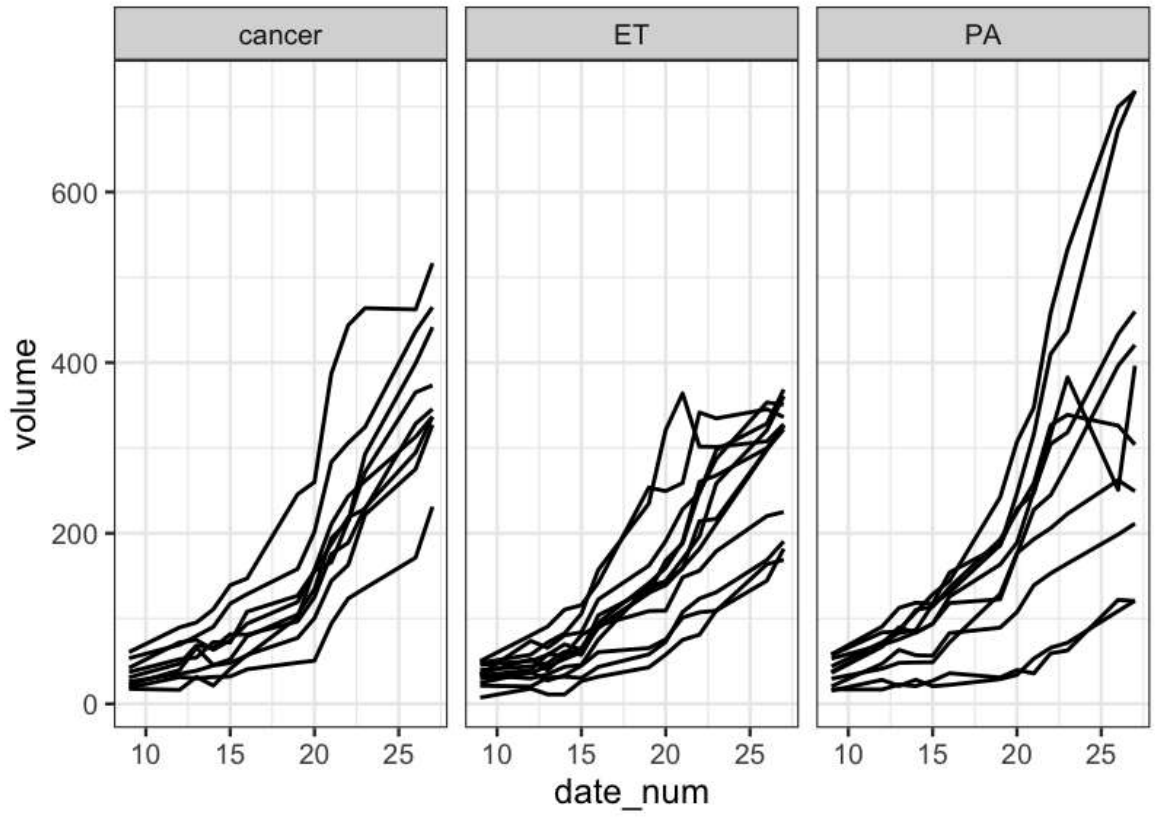
On a bien les mêmes moyennes que dans le fichier source. On visualise les distributions globales :

```
> ggplot(tbl1)+aes(x=date,y=volume,color=Groupe)+geom_boxplot()
```



et individuelles :

```
> ggplot(data=tbl1) +aes(x=date_num, y=volume,group=Id)+
+    geom_line()+facet_wrap(~Groupe)+ theme(legend.position = "none")
```



Les tendances ne sont pas évidentes, peut-être une pente moins forte à partir de J20 pour le groupe ET et plus de dispersion pour le groupe PA.

Modélisation :

Modèle complet

On commence avec un “gros” modèle :

```
> mcomplet <- lme(volume~(1+date_num+I(date_num^2))*Groupe,
+                 random=list(Id=pdDiag(~1+date_num+I(date_num^2))),
+                 correlation=corCAR1(value=c(0.2),
+                                     form=~date_num|Id), data=tbl1)
>
>
> anova(mcomplet)
##                       numDF denDF   F-value p-value
## (Intercept)               1   366   0.83925  0.3602
## date_num                  1   366 119.93792  <.0001
## I(date_num^2)             1   366  90.16423  <.0001
## Groupe                    2    28   0.76214  0.4761
## date_num:Groupe           2   366   0.40454  0.6676
## I(date_num^2):Groupe      2   366   3.34976  0.0362
```

On a un léger effet du groupe sur le coefficient quadratique.

```
> summary(mcomplet)
## Linear mixed-effects model fit by REML
##   Data: tbl1
##        AIC      BIC   logLik
##   3761.04 3816.709 -1866.52
##
## Random effects:
##  Formula: ~1 + date_num + I(date_num^2) | Id
##  Structure: Diagonal
##         (Intercept)     date_num I(date_num^2) Residual
## StdDev: 0.005699626 0.0003801479     0.1812662 34.01919
##
## Correlation Structure: Continuous AR(1)
##  Formula: ~date_num | Id
##  Parameter estimate(s):
##       Phi
## 0.8000339
## Fixed effects:  volume ~ (1 + date_num + I(date_num^2)) * Groupe
##                              Value Std.Error  DF   t-value p-value
## (Intercept)             104.73606  40.50352 366  2.585851  0.0101
## date_num                -16.89323   4.84300 366 -3.488175  0.0005
## I(date_num^2)             1.00006   0.14553 366  6.872009  0.0000
## GroupeET                -83.13836  53.58112  28 -1.551635  0.1320
## GroupePA                -46.62069  55.83025  28 -0.835044  0.4108
## date_num:GroupeET        13.24154   6.40669 366  2.066831  0.0395
## date_num:GroupePA         7.17082   6.67561 366  1.074181  0.2834
## I(date_num^2):GroupeET   -0.49045   0.19251 366 -2.547591  0.0113
## I(date_num^2):GroupePA   -0.20351   0.20060 366 -1.014553  0.3110
##  Correlation:
##                         (Intr) dat_nm I(d_^2) GropET GropPA d_:GET d_:GPA
## date_num                -0.963
## I(date_num^2)            0.828 -0.895
```

```
## GroupeET                -0.756  0.728 -0.626
## GroupePA                -0.725  0.699 -0.600   0.548
## date_num:GroupeET        0.728 -0.756  0.677  -0.963 -0.528
## date_num:GroupePA        0.699 -0.725  0.650  -0.528 -0.963  0.548
## I(date_num^2):GroupeET -0.626  0.677 -0.756   0.828  0.454 -0.895 -0.491
## I(date_num^2):GroupePA -0.600  0.650 -0.725   0.454  0.828 -0.491 -0.895
##                        I(_^2):GE
## date_num
## I(date_num^2)
## GroupeET
## GroupePA
## date_num:GroupeET
## date_num:GroupePA
## I(date_num^2):GroupeET
## I(date_num^2):GroupePA  0.548
##
## Standardized Within-Group Residuals:
##         Min          Q1         Med          Q3         Max
## -3.46563478 -0.46160131 -0.01257152  0.35174853  4.46738741
##
## Number of Observations: 403
## Number of Groups: 31
```

On retrouve bien des coefficients négatifs pour le groupe `ET`.

Effets aléatoires

On passe à une approche choix de modèle. On commence par les effets aléatoires :

```
> m1 <- lme(volume~(1+date_num+I(date_num^2))*Groupe,
+           random=list(Id=pdDiag(~1)),
+           correlation=corCAR1(value=c(0.2),
+                               form=~date_num|Id), data=tbl1)
> m2 <- lme(volume~(1+date_num+I(date_num^2))*Groupe,
+           random=list(Id=pdDiag(~-1+date_num)),
+           correlation=corCAR1(value=c(0.2),
+                               form=~date_num|Id), data=tbl1)
> m3 <- lme(volume~(1+date_num+I(date_num^2))*Groupe,
+           random=list(Id=pdDiag(~-1+I(date_num^2))),
+           correlation=corCAR1(value=c(0.2),
+                               form=~date_num|Id), data=tbl1)
> m4 <- lme(volume~(1+date_num+I(date_num^2))*Groupe,
+           random=list(Id=pdDiag(~1+date_num)),
+           correlation=corCAR1(value=c(0.2),
+                               form=~date_num|Id), data=tbl1)
> m5 <- lme(volume~(1+date_num+I(date_num^2))*Groupe,
+           random=list(Id=pdDiag(~1+I(date_num^2))),
+           correlation=corCAR1(value=c(0.2),
+                               form=~date_num|Id), data=tbl1)
> m6 <- lme(volume~(1+date_num+I(date_num^2))*Groupe,
+           random=list(Id=pdDiag(~-1+date_num+I(date_num^2))),
+           correlation=corCAR1(value=c(0.2),
+                               form=~date_num|Id), data=tbl1)
> BIC(mcomplet,m1,m2,m3,m4,m5,m6)
##           df      BIC
## mcomplet 14 3816.709
## m1       12 3885.075
## m2       12 3842.776
## m3       12 3804.756
```

```
## m4       13 3848.752
## m5       13 3810.733
## m6       13 3810.733
```

On garde uniquement le terme quadratique dans l'effet aléatoire.

Effets fixes

Même travail pour les effets fixes :

```
> m1 <- lme(volume~(1+Groupe+date_num+I(date_num^2)+date_num:Groupe+
+                     I(date_num^2):Groupe),
+           random=list(Id=pdDiag(~-1+I(date_num^2))),
+           correlation=corCAR1(value=c(0.2),
+                               form=~date_num|Id), data=tbl1)
> m2 <- lme(volume~(1+Groupe+date_num+I(date_num^2)+date_num:Groupe),
+           random=list(Id=pdDiag(~-1+I(date_num^2))),
+           correlation=corCAR1(value=c(0.2),
+                               form=~date_num|Id), data=tbl1)
> m3 <- lme(volume~(1+Groupe+date_num+I(date_num^2)+I(date_num^2):Groupe),
+           random=list(Id=pdDiag(~-1+I(date_num^2))),
+           correlation=corCAR1(value=c(0.2),
+                               form=~date_num|Id), data=tbl1)
> m4 <- lme(volume~(1+date_num+I(date_num^2)+date_num:Groupe+
+                     I(date_num^2):Groupe),
+           random=list(Id=pdDiag(~-1+I(date_num^2))),
+           correlation=corCAR1(value=c(0.2),
+                               form=~date_num|Id), data=tbl1)
> BIC(m1,m2,m3,m4)
##    df      BIC
## m1 12 3804.756
## m2 10 3796.278
## m3 10 3807.926
## m4 10 3814.580
```

On conserve l'interaction linéaire. On regarde enfin l'AR1 :

```
> m1 <- lme(volume~(1+Groupe+date_num+I(date_num^2)+date_num:Groupe),
+           random=list(Id=pdDiag(~-1+I(date_num^2))),
+           correlation=corCAR1(value=c(0.2),
+                               form=~date_num|Id), data=tbl1)
> m2 <- lme(volume~(1+Groupe+date_num+I(date_num^2)+date_num:Groupe),
+           random=list(Id=pdDiag(~-1+I(date_num^2))), data=tbl1)
> BIC(m1,m2)
##    df      BIC
## m1 10 3796.278
## m2  9 4045.416
```

On garde l'AR1.

Analyse du modèle final

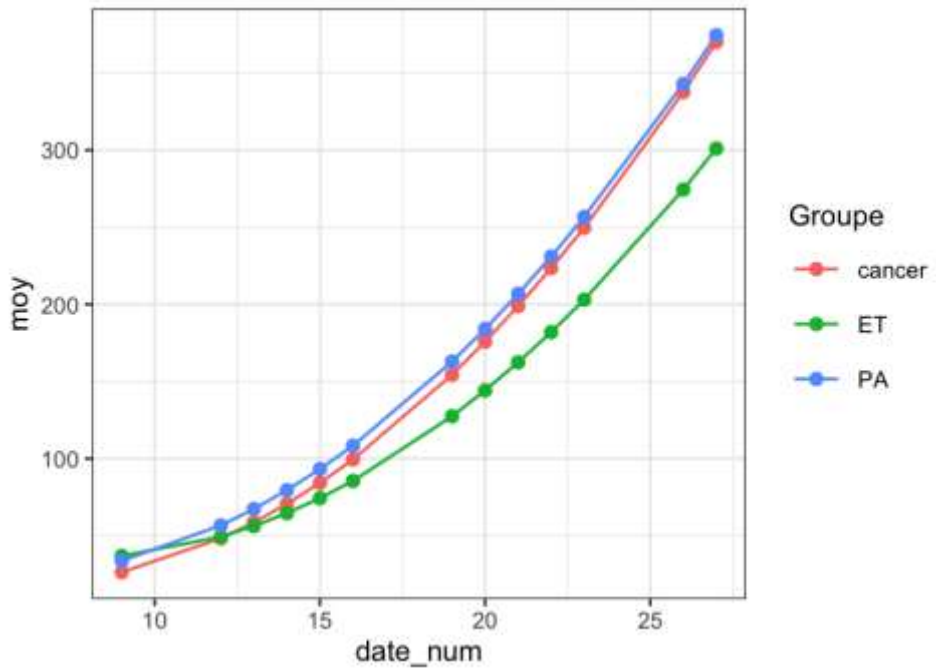
Le modèle final est donc

```
> final <- lme(volume~(1+Groupe+date_num+I(date_num^2)+date_num:Groupe),
+           random=list(Id=pdDiag(~-1+I(date_num^2))),
```

```
+           correlation=corCAR1(value=c(0.2),
+                               form=~date_num|Id), data=tbl1)
> summary(final)
## Linear mixed-effects model fit by REML
##   Data: tbl1
##        AIC      BIC    logLik
##   3756.464 3796.278 -1868.232
##
## Random effects:
##  Formula: ~-1 + I(date_num^2) | Id
##         I(date_num^2) Residual
## StdDev:     0.1839927 34.76661
##
## Correlation Structure: Continuous AR(1)
##  Formula: ~date_num | Id
##  Parameter estimate(s):
##       Phi
## 0.8077259
## Fixed effects:  volume ~ (1 + Groupe + date_num + I(date_num^2) +
date_num:Groupe)
##                       Value Std.Error  DF   t-value p-value
## (Intercept)        45.74888  29.51521 368  1.550010  0.1220
## GroupeET           29.83476  30.65720  28  0.973173  0.3388
## GroupePA            0.23257  31.94407  28  0.007280  0.9942
## date_num           -9.24177   3.22718 368 -2.863727  0.0044
## I(date_num^2)       0.74325   0.07952 368  9.346645  0.0000
## GroupeET:date_num  -1.38286   2.89990 368 -0.476864  0.6337
## GroupePA:date_num   1.10665   3.02163 368  0.366244  0.7144
##  Correlation:
##                    (Intr) GropET GropPA dat_nm I(_^2) GrET:_
## GroupeET           -0.594
## GroupePA           -0.570  0.548
## date_num           -0.927  0.455  0.437
## I(date_num^2)       0.619  0.000  0.000 -0.734
## GroupeET:date_num   0.526 -0.886 -0.486 -0.513  0.000
## GroupePA:date_num   0.505 -0.486 -0.886 -0.493  0.000  0.548
##
## Standardized Within-Group Residuals:
##         Min          Q1         Med          Q3         Max
## -3.46376271 -0.43332068 -0.05576646  0.32087622  4.60340444
##
## Number of Observations: 403
## Number of Groups: 31
```

Visualisons les prévisions pour chaque groupe :

```
> aa <- predict(final,tbl1,level=0:1)
> tbl2 <- tbl1 %>% mutate(prev=aa$predict.Id) %>% group_by(Groupe,date_num)
%>%
+   summarize(moy=mean(prev))
> ggplot(tbl2)+aes(x=date_num,y=moy,color=Groupe)+geom_line()+geom_point()
```



On retrouve bien une évolution plus lente pour le groupe ET. On peut la quantifier en regardant les coefficients (aléatoires) de l'effet quadratique :

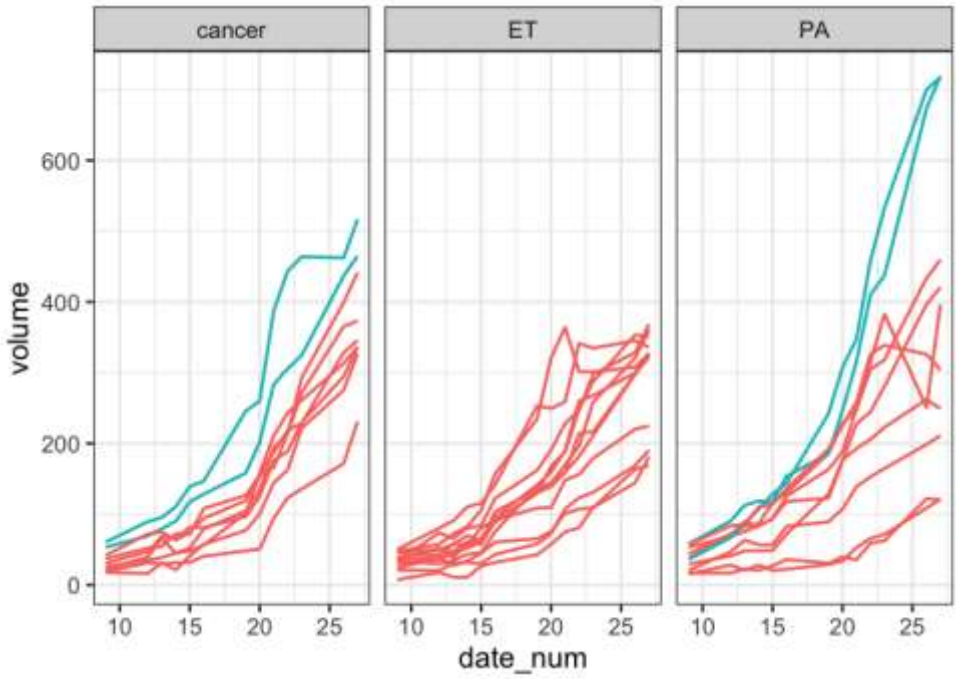
```
> bb <- coef(final)
> bb1 <- as.data.frame(bb) %>% mutate(Id=as.numeric(rownames(bb))) %>%
+   left_join(tbl1,by=c("Id"="Id"))
> bb1 %>% group_by(Groupe) %>% summarize(moy_al=mean(`I(date_num^2)`)) %>%
+   mutate(moy_al=round(moy_al,3))
## # A tibble: 3 x 2
##   Groupe moy_al
##   <chr>   <dbl>
## 1 cancer  0.787
## 2 ET      0.703
## 3 PA      0.752
```

On remarque que les individus

```
> rownames(ranef(final))[ranef(final)>0.15]
## [1] "13" "29" "31" "33"
```

peuvent poser problème sur le modèle. Visualisons les :

```
> tbl2 <- tbl1 %>% mutate(outlier=Id%in%c(13,29,31,33))
> ggplot(data=tbl2) +aes(x=date_num, y=volume,group=Id,color=outlier)+
+   geom_line()+facet_wrap(~Groupe)+ theme(legend.position = "none")
```



Il y a notamment les deux individus du groupe `PA`.

Résumé : Le cancer de la prostate est un cancer très répandu, il se situe au 1er rang en terme d'incidence chez l'homme et est 3ème en terme de mortalité. La pratique d'Activité Physique (AP) est instaurée dans la prise en charge de ce cancer, les bénéfices sur la survie ainsi que sur les capacités physiques sont bien connus. Cependant, il existe des disparités entre les différents types de cancer de la prostate et il n'existe aucune donnée à ce jour quant aux modalités d'AP les plus favorables pour ce cancer. Ce mémoire vise à étudier les différents impacts que peut avoir deux modalités d'AP différents sur le cancer et la cachexie associée. Des souris athymiques nudes ont reçu des cellules cancéreuse PPC-1 en sous cutanée et ont été répartie en 3 différents groupes. Un groupe de souris cancer contrôle (CaCTL), un second de souris cancer faisant de l'AP volontaire sur roue (CaPA), et un troisième de souris cancer suivant un entraînement sur tapis (CaET). Nous avons ajouté un quatrième groupe de souris saine. Nous avons observé un ralentissement de la croissance tumorale dans le groupe CaET, alors que l'AP sur roue n'a pas permis d'obtenir de bénéfice sur la croissance tumorale. L'entraînement a aussi permis de conserver la masse grasse des souris. Nous avons aussi observé un meilleur maintien de la force musculaire chez le groupe CaET, davantage que le groupe CaPA. Ainsi, l'entraînement semble engendrer davantage de bénéfice que l'AP sur roue, que ce soir sur la tumeur, sur la composition corporelle mais aussi sur les capacités physiques, donc sur la cachexie.

Mots clés : cachexie, croissance tumorale, entraînement, Activité Physique, force musculaire

Abstract : Prostate cancer is a very common cancer, it ranks 1st in terms of incidence in men and 3rd in terms of mortality. The practice of physical activity (PA) is introduced in the management of this cancer, the benefits on survival as well as on physical capacities are well known. However, there are disparities between the differents types of prostate cancer and there is no data to date on the most favorable PA modalities for this cancer. This dissertation aims to investigate the different impacts that two different PA modalities may have on cancer and associated cachexia. Athymic nude mice received PPC-1 cancer cells subcutaneously and were divided into 3 different groups. One group of control cancer mice (CaCTL), a second group of cancer mice doing voluntary wheel exercise (CaPA), and a third group of cancer mice doing treadmill exercise (CaET). We added a fourth group of healthy mice. We observed a slowing of tumor growth in the CaET group, whereas wheel-based PA did not provide any benefit on tumor growth. The training also helped to maintain the fat mass of the mice. We also observed better maintenance of muscle strength in the CaET group, more so than the CaPA group. Thus, training seems to have a greater benefit than exercise on the wheel, whether it is on the tumor, on the body composition but also on the physical capacities, thus on the cachexia.

Key words : cachexia, tumor growth, training, physical activity, muscle strength