

Université de Montréal

**La détresse émotionnelle d'une cohorte de survivants d'une
leucémie lymphoblastique aigüe pédiatrique : description,
détection et facteurs explicatifs**

par Annie-Jade Pépin

Département de psychologie
Faculté des arts et sciences

Thèse présentée
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en psychologie recherche/intervention
option clinique

Mai, 2020

© Annie-Jade Pépin, 2020

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée

**La détresse émotionnelle d'une cohorte de survivants d'une leucémie
lymphoblastique aigüe pédiatrique : description, détection et facteurs explicatifs**

Présentée par
Annie-Jade Pépin

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Bianca D'Antono, Ph. D.
Présidente-rapporteuse

Serge Sultan, Ph. D.
Directeur de recherche

Nathalie Gosselin, Ph. D.
Membre du jury

Mélanie Vachon, Ph. D.
Examinatrice externe

Résumé

L'expérience d'un cancer à l'enfance peut entraîner différents impacts physiques, neurologiques et émotionnels, autant à court terme qu'à long terme. Les survivants d'une leucémie lymphoblastique aigüe (LLA) sont une population vulnérable à la détresse émotionnelle, qui peut perdurer et même s'aggraver avec le temps. Malheureusement, les outils de repérage de la détresse émotionnelle utilisés en clinique, tel que le Thermomètre de Détresse (TD), génèrent un niveau élevé d'erreurs. L'objectif de cette thèse est d'étudier la détresse émotionnelle des survivants d'une LLA pédiatrique, en étudiant la caractérisation et la détection de cette détresse, ainsi que les facteurs explicatifs de cette détresse. La présente thèse est composée de quatre articles.

Le premier article a pour objectif de caractériser un niveau de détresse émotionnelle élevé, mesuré par le Thermomètre de Détresse (TD), au sein de 202 survivants de LLA pédiatrique. Les résultats montrent qu'une cotation élevée au TD est associée à l'affectivité négative chez les enfants et les adultes, et à l'anxiété chez les adultes. Également, un niveau de détresse faible est associé à l'affectivité positive chez les adultes.

Après avoir davantage défini les particularités de la détresse émotionnelle des survivants de LLA pédiatrique, nous souhaitons étudier le repérage de cette détresse. Le second article a comme objectif d'identifier une stratégie de repérage de la détresse émotionnelle en deux étapes, en utilisant le TD comme première étape et une question sur les émotions (peur, tristesse, inquiétude, colère, fatigue) comme deuxième étape. L'étude a été effectuée auprès de 255 survivants de LLA pédiatrique. Cette étude montre qu'une stratégie en deux étapes (TD combiné

à la question sur la tristesse ou à celle sur l'inquiétude) repère plus efficacement les survivants ne rapportant pas de détresse ainsi que les survivants rapportant une détresse élevée, comparativement à l'utilisation du TD seul au seuil 4, pour le repérage de la détresse anxio-dépressive (dépression et/ou anxiété).

Après avoir répondu à l'objectif de détection de la détresse, nous souhaitons étudier les facteurs explicatifs d'une détresse élevée. En nous basant sur les appuis de la littérature, nous souhaitons étudier particulièrement l'association entre les traitements de corticostéroïdes et la détresse émotionnelle. Le troisième article est une revue de littérature qui vise à synthétiser les résultats sur l'association entre la présence d'une détresse émotionnelle élevée rapportée par les patients ou les survivants de LLA pédiatrique, et la dose cumulative de corticostéroïdes reçue durant les traitements. Les résultats de cette étude ne permettent pas d'identifier une association significative entre les différentes dimensions de la détresse émotionnelle (émotions, comportements, neurocognitions, fatigue/sommeil) et la dose cumulative de corticostéroïdes reçue durant les traitements. Toutefois, cette revue de littérature a permis d'identifier des recommandations pour améliorer l'information divulguée dans les études, afin de faciliter la synthèse des résultats de la littérature.

Finalement, afin d'étudier de manière empirique les différents facteurs reliés aux traitements de radiothérapie, de chimiothérapie et de corticothérapie, associés à la détresse émotionnelle, nous avons effectué la quatrième étude. Le quatrième article est une étude empirique sur les facteurs explicatifs de la détresse émotionnelle de 212 survivants d'une LLA pédiatrique. Les résultats de cette étude montrent qu'il n'y a pas d'association entre les variables reliées aux traitements de radiothérapie, de chimiothérapie et de corticothérapie, et la détresse anxio-dépressive.

La présente thèse a permis d'apporter un éclairage sur la caractérisation et la détection de la détresse émotionnelle des survivants d'une LLA pédiatrique. Les résultats prometteurs de l'efficacité d'une stratégie de repérage de la détresse en deux étapes génèrent des implications cliniques importantes et novatrices pour les cliniques de cancérologie. Des recherches ultérieures sur l'amélioration du repérage de la détresse, ainsi que sur l'identification des facteurs explicatifs de cette détresse, autant chez les patients que chez les survivants des différents types de cancers pédiatriques, sont nécessaires afin de mieux comprendre, prévenir et traiter cette détresse émotionnelle élevée, rapportée par le groupe de survivants les plus vulnérables.

Mots-clés : leucémie pédiatrique, survivants, détresse émotionnelle, dépression, anxiété, repérage, corticostéroïdes, radiothérapie, chimiothérapie.

Abstract

Pediatric cancer is associated with different physical, neurological, and emotional short- and long-term adverse effects. Survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) are vulnerable to emotional distress, which could persist or increase over time. Unfortunately, the existing routine screening tools of emotional distress, such as the Distress Thermometer (DT) generate high rates of errors. The aim of this thesis is to study emotional distress among childhood ALL survivors. We studied the description and the screening of emotional distress, and the identification of predictive factors of distress. This thesis is composed of four articles.

The objective of the first article is to describe the characteristics of a high level of emotional distress measured by the DT, among 202 childhood ALL survivors. The results suggest that a high level of distress on the DT is associated with negative affectivity among children and adults, and with anxiety among adults. Also, a low level of distress is associated with positive affectivity among adults.

After defining emotional distress's characteristics among pediatric ALL survivors, we wanted to study emotional distress' screening. The objective of the second article is to study the efficacy of a two-step strategy, combining the DT at step one, and one question on emotions (fear, sadness, concerns, anger, fatigue) at step two. The study is conducted among 255 childhood ALL survivors. The results show that a two-step strategy (DT combined with emotional question of sadness or concerns) is more effective than the DT used alone at the cut point 4, to screen mixed anxious-depressive distress (depression and/or anxiety).

After responding to the objective of distress' screening, we wanted to study the predictive factors associated to emotional distress. Based on the literature support, we desired to study the association between corticosteroids ALL treatments and emotional distress. The third article is a literature review. The aim of this review is to synthesize the literature results on the association between presence of elevated emotional distress among childhood ALL patients and survivors, and the cumulative doses of corticosteroids received during ALL treatments. The results do not suggest association between cumulative doses of corticosteroids and any domains of emotional distress (emotions, behaviours, neurocognitions, and fatigue/sleep). However, this review has allowed us to identify recommendations for future studies, to improve the synthesis of research results.

Finally, we wanted to empirically study the different treatment related factors (radiotherapy, chemotherapy, corticotherapy) associated to emotional distress. The fourth study is an empirical study on predictive factors of emotional distress among 212 childhood ALL survivors. The results show that there is no association between treatment related variables (radiotherapy, chemotherapy and corticotherapy) and mixed anxious-depressive distress.

This thesis has allowed to different contributions on the characterization and the screening of emotional distress among childhood ALL survivors. The results are promising. The efficacy of the screening two-step strategy for emotional distress. These results have significant and innovative clinical implications. Future researches are needed to improve the screening of emotional distress and the identification of predictive factors, both in patients and survivors of the different childhood cancer types. More experimental researches are needed to understand high level of emotional distress among patients and survivors of childhood cancer, and to prevent and treat this distress.

Keywords: pediatric leukemia, survivors, emotional distress, depression, anxiety, screening, corticosteroids, radiotherapy, chemotherapy.

Table des matières

Résumé	i
Abstract	v
Table des matières	ix
Liste des tableaux	xiii
Liste des figures	xv
Liste des sigles	xvii
Remerciements	xxiii
Chapitre 1 : Introduction générale	1
La réalité des survivants d'un cancer pédiatrique	3
Statistiques canadiennes et québécoises actuelles sur le cancer pédiatrique	3
Les séquelles reliées au cancer et aux traitements chez les survivants	4
La détresse émotionnelle des survivants d'un cancer pédiatrique.....	8
Définition de la détresse émotionnelle.....	8
Le repérage de la détresse émotionnelle	10
Instruments de repérage de la détresse émotionnelle.....	15
Les facteurs de vulnérabilité à la détresse émotionnelle chez les survivants d'un cancer pédiatrique	18
Les facteurs reliés à l'individu	18
Les facteurs reliés aux traitements	20
Lacunes dans la recherche	24
Objectifs de la thèse.....	27
Chapitre 2: How to interpret high levels of distress when using the Distress Thermometer in the long-term follow-up clinic? A study with acute lymphoblastic leukemia (ALL) survivors	31
Abstract.....	35
Introduction	37
Methods	39
Study design and sample.....	39
Measures and statistical analysis.....	39
Results	41

Psychological status of the sample.....	41
Symptoms and affects associated with the DT	41
Discussion.....	43
Study limits	44
Conclusion.....	45
References	46
Chapitre 3: Screening for distress in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) survivors: A systematic comparison of one-step and two-step strategies to minimize detection errors	49
Abstract.....	53
Introduction	55
Methods	59
Study design.....	59
Sample.....	59
Measures	60
Analysis.....	61
Results	64
Preliminary analysis.....	64
Step 1 for mixed anxious-depressive distress	65
Step 2 for mixed anxious-depressive distress	65
Selection of the two-step strategies.....	65
Comparison of the newly developed two-step strategies with the DT alone.....	66
Extension of results to the detection of depression and anxiety	66
Discussion.....	68
Study limits	71
Conclusion.....	72
References	73
Chapitre 4: Adverse neuropsychological effects associated with cumulative doses of corticosteroids to treat childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) survivors: A literature review	89
Abstract.....	93
Introduction	95
Methods	99

Search strategy and selection criteria.....	99
Measures	99
Adverse neuropsychological effects.	100
Theoretical cumulative dose of CS.	101
Data analysis	102
Results	103
Neuropsychological aspects evaluated in studies of patients and survivors.	103
On-treatment studies	103
Characteristics of samples.	103
Adverse neuropsychological effects.	104
Cumulative dose of CS and adverse neuropsychological effects.	104
Off-treatment studies.	105
Characteristics of samples.	105
Adverse neuropsychological effects.	105
Cumulative dose of CS and adverse neuropsychological effects.	106
Discussion.....	108
Study limitations	112
Recommendations	113
Conclusion.....	114
References	115
Chapitre 5: An exploratory study of the contributing factors of mixed anxious-depressive distress, depression and anxiety among childhood acute lymphoblastic leukemia survivors.....	139
Introduction	141
Methods	146
Study design.....	146
Sample.....	146
Measures	147
Statistical analysis	147
Results	150
Discussion.....	152
Conclusion.....	156
References	157

Chapitre 6 : Discussion générale de la thèse.....	167
Synthèse et interprétation des résultats principaux de la thèse.....	170
La caractérisation de la détresse émotionnelle.....	170
Fréquence de la détresse, de la dépression et de l'anxiété chez les survivants.	170
Ce qui caractérise la détresse des survivants.	171
Une détresse différente selon le groupe d'âge.	174
La détection de la détresse émotionnelle	175
Les facteurs de vulnérabilité à la détresse émotionnelle des survivants de LLA pédiatrique.....	178
La dose cumulative de corticostéroïdes et la détresse émotionnelle des patients et des survivants de LLA pédiatrique.....	178
La dose cumulative des différents agents de traitements pour la LLA pédiatrique et la détresse émotionnelle des survivants.	183
Limites de la thèse	186
Contributions à la recherche.....	190
Implications cliniques.....	194
Repérage de la détresse émotionnelle	195
Prévention et interventions pour la détresse émotionnelle.....	199
Perspectives de recherche.....	201
Chapitre 7 : Conclusion.....	203
Références.....	206
Annexe A Thermomètre de Détresse (TD)	i
Annexe B Version publiée de l'article 1	v
Annexe C Version publiée de l'article 3.....	xiii
Annexe D Questionnaire de qualité de vie Version pour les enfants (7-12 ans).....	xxvii
Annexe E Questionnaire de qualité de vie Version pour les adolescents (13-18 ans).....	xlvi
Annexe F Questionnaire de qualité de vie Version pour les adultes (19 ans et plus)	lix

Liste des tableaux

Tableau 1.	Sociodemographic and treatment characteristics of 255 survivors of childhood ALL	79
Tableau 2.	Comparison of the two-step strategies and the Distress Thermometer at cut points 4 and 5 on their Clinical Utility Indices	80
Tableau 3.	Concepts and keywords searched in databases for the systematic literature review	120
Tableau 4.	Summary of 22 articles evaluating the adverse neuropsychological effects of corticosteroids in pediatric ALL during on- and off-treatment periods	121
Tableau 5.	Instruments used to measure emotions, behaviours, neurocognitions, and fatigue/sleep difficulties in 22 articles	131
Tableau 6.	Sociodemographic and treatment characteristics of the survivors of cALL	162
Tableau 7.	Preliminary analysis: cases of mixed anxious-depressive distress, depression, and anxiety among cALL survivors	163
Tableau 8.	Adjusted odds ratios and their 95% confidence intervals of risk factors for mixed anxious-depressive distress, depression and anxiety among cALL survivors...	164
Tableau 9.	Correlations between treatment predictors of mixed anxious-depressive distress, depression and anxiety among cALL survivors	165

Liste des figures

Figure 1.	Processus de repérage et d'évaluation diagnostique de la détresse émotionnelle en deux étapes en oncologie.....	12
Figure 2.	Specific depressive and anxiety symptoms and negative and positive affects associated with emotional distress measured with the Distress Thermometer (DT).....	48
Figure 3.	Flow chart of included survivors in the analysis.....	81
Figure 4.	Sample distribution of the Distress Thermometer (DT) categorized by case and non-case of mixed anxious-depressive distress (depression and/or anxiety)....	82
Figure 5.	Diagnostic statistics for cases and non-cases of mixed anxious-depressive distress at step 1, step 2, and combined steps 1 and 2.....	83
Figure 6.	Detailed diagnostic statistics for cases and non-cases of mixed anxious-depressive distress at step 1, step 2, and combined steps 1 and 2.....	84
Figure 7.	Diagnostic statistics for cases and non-cases of depression at step 1, step 2, and combined steps 1 and 2.	85
Figure 8.	Detailed diagnostic statistics for cases and non-cases of depression at step 1, step 2, and combined steps 1 and 2.....	86
Figure 9.	Diagnostic statistics for cases and non-cases of anxiety at step 1, step 2, and combined steps 1 and 2.	87
Figure 10.	Detailed diagnostic statistics for cases and non-cases of anxiety at step 1, step 2, and combined steps 1 and 2.....	88
Figure 11.	Flow chart of studies included in the systematic review.....	135

Figure 12. Number of articles (total = 22) on the effect of corticosteroids (CS) treatment on four domains of neuropsychological outcomes in children treated for acute lymphoblastic leukemia (ALL). 136

Figure 13. Theoretical cumulative corticosteroids doses (TCCSD) and adverse neuropsychological effects (emotion, behaviour, fatigue/sleep) among on-treatment groups (total = 20). 137

Figure 14. Theoretical cumulative corticosteroids doses (TCCSD) and adverse neuropsychological effects (emotion and neurocognition) among off-treatment groups (total = 17). 138

Figure 15. Flow chart of included survivors in the analysis. 166

Liste des sigles

ALL:	Acute lymphoblastic leukemia
ANEs:	Adverse neuropsychological effects
ANT:	Amsterdam Neuropsychological Tasks
BAI:	Beck Anxiety Inventory
BASC-II:	Behavioural Assessment System for Children-II
BDI-II:	Beck Depression Inventory-II
BFM:	Berlin-Frankfurt-Münster treatment protocol
BPI:	Behaviour Problem Index
BRIEF:	Behavioural Rating Inventory of Executive Function
BSI-18:	Brief Symptom Inventory-18
BVMI:	Beery Test of visual-motor integration
BVRT:	Benton Visual Retention
BYI:	Beck Youth Inventories
CALL:	childhood acute lymphoblastic leukemia
CBCL:	Child Behaviour Checklist
CCSS:	Childhood Cancer Survivors Study
CDI:	Children Depression Inventory
CHQ:	Child Health Questionnaire
CHU:	Centre hospitalier universitaire
CI:	Confidence intervals
CMS:	Children's Memory Scale
COG:	Children Oncology Group
CPT II:	Conner's Continuous Performance Test-II
CPHI:	Conners Parent-Teacher Hyperkinesis Index
CS:	Corticostéroïde
CSHQ:	Child Sleep Habits Questionnaire
CUI:	Clinical utility index negative

CUI+:	Clinical utility index positive
CVLT 2 nd ed.:	California Verbal Learning Test-2 nd ed.
DCOG:	Dutch Childhood Oncology Group
DEX:	Dexaméthasone
DFCI:	Dana Farber Cancer Institute protocol
DRS:	Distress Rating Scales
DT:	Distress Thermometer
ESAS:	Edmonton Symptom Assessment Scale
ESAS-r:	Edmonton Symptom Assessment Scale-revised
FDR:	False Discovery Rate
FN:	Faux négatif ou false negative
FP:	Faux positif ou false positive
FP-C/FC-A:	Fatigue Scale-Children/Fatigue Scale-Adolescent
HR:	High risk
HRQOL:	Health-related quality of life
HUI2/HUI3:	Health Utility Index 2/Health Utility Index 3
IC:	Intervalle de confiance
IQ:	Intelligence quotient
J:	Youden Index
LLA:	Leucémie lymphoblastique aigüe
MBSR:	Mind fullness-based stress reduction
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network
NPV:	Negative predictive value
OR:	Odds ratio
PANAS:	Positive and Negative Affect Scale
PANAS-C:	Positive and Negative Affect Scale for Children
PedsQL 4.0:	Pediatric Quality of Life Questionnaire Generic Scale 4.0 version
PÉTALE:	Prévenir les effets tardifs des traitements de leucémie lymphoblastique chez l'enfant
PPV:	Positive predictive value
PRED:	Prednisone

ROCF:	Rey-Osterrieth Complex Figure
RR:	Risque relatif
SDP:	Sleep Diary-Parent
Se:	Sensibilité ou sensitivity
SJLIFE:	Saint-Jude Lifetime Cohort Study
Sp:	Spécificité ou specificity
SR:	Standard risk
TCCSD:	Theoretical cumulative corticosteroids dose
TD:	Thermomètre de Détresse
TMT:	Trail Making Test
TN:	True negative
TOMAL:	Test of Memory and Learning
TP:	True positive
UKALL:	United Kingdom ALL treatment protocol
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
VCR:	Vincristine
VHR:	Very high risk
VN:	Vrai négatif
VP:	Vrai positif
VPN:	Valeur prédictive négative
VPP:	Valeur prédictive positive
WASI:	Wechsler Adult Intelligence Scale
WJTA-II:	Woodcock-Johnson-Test of Achievement-II
WIAT-II-A:	Wechsler Individual Achievement Test-Second Edition-Abbreviated
WISC:	Wechsler Intelligence Scale for Children
WJ-III:	Woodcock-Johnson Psychoeducational Battery
WRAT-R:	Wide Range Achievement Test-Revised

Pour toi, ma très chère maman adorée. Pour tout ce que tu as été pour moi. Pour tout l'amour que tu m'as donné. Pour tout ce que tu m'as apporté, et pour tout ce que tu m'as appris de la vie. Pour ta sagesse, ta douceur, ta chaleur, ta bienveillance, ta joie de vivre à toute épreuve et ton courage exemplaire. Tu resteras à jamais dans mon cœur...

Remerciements

L'aboutissement de cette thèse et de ce doctorat n'aurait pas pu voir le jour sans l'aide et la présence si précieuse de plusieurs personnes très chères à mon cœur, qui m'ont soutenue, accompagnée, rassurée et encouragée durant toutes ces années de travail. Je souhaite donc remercier très affectueusement et très sincèrement ces différentes personnes, qui ont été bien importantes et aidantes pour moi, tout au long de mon parcours.

En premier lieu, je souhaiterais remercier mon directeur de recherche, Dr Serge Sultan, pour avoir accepté de me superviser dans ma thèse, et pour m'avoir donné l'opportunité d'effectuer un projet de recherche sur un sujet en lien avec mes intérêts. Je vous remercie surtout d'avoir cru en moi, d'avoir eu confiance en mes capacités, et ceci a été d'autant plus important et aidant durant les moments plus difficiles durant lesquels j'ai douté de mes capacités à pouvoir mener à terme ce long projet. Je vous remercie d'avoir manifesté votre confiance en moi tout au long de ce parcours. Vous m'avez aidée à développer, petit à petit, cette confiance-là en mes valeurs et en mes capacités de chercheuse, et vous m'avez aussi aidée à m'affirmer et à exprimer davantage mes réflexions et mon opinion. Je vous remercie aussi pour votre disponibilité, pour vos idées et vos rétroactions enrichissantes, qui ont su bonifier mes réflexions et améliorer le contenu de cette thèse. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris durant ces années de recherche sous votre direction.

En second lieu, je souhaiterais remercier les participants de mon étude, les survivants de leucémie lymphoblastique aigüe, qui ont participé à l'étude PÉTALE au Centre Hospitalier Universitaire de Sainte-Justine, et à l'étude PSY-ALL du Centre Hospitalier Universitaire de

Laval à Québec. Je vous remercie d'avoir pris de votre temps pour réfléchir sur vous-mêmes et sur votre état émotionnel, en remplissant les questionnaires de recherche. Merci d'avoir partagé votre vécu émotionnel et subjectif dans ces questionnaires. Sans votre participation, cette étude n'aurait pas pu avoir lieu.

En troisième lieu, je voudrais remercier Émélie Rondeau, coordonnatrice de recherche au Centre de psycho-oncologie du CHU Sainte-Justine. Merci pour ton aide précieuse tout au long des différentes étapes dans mon parcours de recherche. Merci aussi pour ton écoute, ton empathie, ton soutien et tes encouragements, qui ont su me redonner un élan de production, et qui m'ont aidée à parcourir les derniers milles de ce marathon ! Merci aussi pour ton accueil, ta présence et ton esprit rassembleur au sein de notre équipe de laboratoire.

En quatrième lieu, je souhaiterais aussi témoigner mes remerciements à tous les membres de mon équipe de laboratoire du Centre de psycho-oncologie du CHU Sainte-Justine. Merci pour votre écoute et pour vos conseils sur mon projet de thèse, lors de nos réunions de laboratoire. Merci de m'avoir aidée à régler certaines complications dans ma recherche et dans mes analyses. Les relations entre collègues sont très importantes pour moi, et j'ai été très heureuse de faire partie d'une équipe de laboratoire chaleureuse, accueillante, soutenante et agréable. Ce fut un plaisir de me développer, autant professionnellement que personnellement au sein de votre belle équipe ! Je trouve que l'esprit d'équipe, de soutien, d'écoute et d'entraide était une grande force dans notre équipe ! Je voudrais remercier plus particulièrement certaines collègues avec qui j'ai tissé des liens d'amitié plus significatifs et forts. Je voudrais d'abord remercier Julie, ma très chère et tendre amie, collègue de laboratoire et aussi collègue de stage. Je remercie la vie de t'avoir mise sur ma route ! Tu es une amie très importante et précieuse pour moi. Et j'ai senti, dès notre première rencontre en réunion de laboratoire, qu'il y avait une

bonne chimie entre nous. Et effectivement, ce fut le début d'une belle et grande amitié qui se poursuit encore aujourd'hui, à mon grand plaisir ! Merci énormément pour ton écoute, ton soutien émotionnel et tes encouragements, qui m'ont aidée à poursuivre mon projet de thèse et qui m'ont également grandement aidée dans ma vie personnelle. Je souhaiterais également remercier Audrey, qui m'a grandement aidée dans la réflexion et la rédaction de l'étude 3 (chapitre 4) de ma thèse. Merci pour ton aide et pour cette belle relation que nous avons bâtie ensemble! Merci pour ces moments de partage et aussi pour ces encouragements dans la réalisation de la publication de cet article! Je voudrais remercier Lucie, avec qui j'ai aussi développé un lien d'amitié. Nous avons partagé de bons moments ensemble, et toi aussi tu m'as aidée dans mon parcours, par ton écoute, ton soutien et tes encouragements. Merci d'avoir été là ! Merci aussi à Jennifer, à Cybelle, à Tatsiana et à Josianne, qui ont été aussi bien à l'écoute et soutenantes pour moi. Merci pour votre présence, votre soutien et votre aide. Et merci aussi pour ces beaux liens que nous avons bâtis ensemble et pour les moments agréables et amusants passés en votre compagnie ! Bien que ma présence dans cette équipe tire à sa fin, j'espère que nous pourrons garder contact.

En cinquième lieu, je souhaiterais remercier de tout cœur, trois personnes qui sont vraiment très importantes et précieuses pour moi, que j'ai eu la chance de rencontrer durant mon parcours au doctorat et qui sont encore bien présentes dans ma vie. Je voudrais remercier Julie, Myriam et Rachel, mes trois meilleures amies, que j'ai connues au courant de mes stages à la Clinique Universitaire de Psychologie (CUP). J'ai eu la chance d'être entourée des personnes si accueillantes, sensibles, authentiques, drôles, empathiques et adorables, dans mes équipes de stage ! Je retire tellement de beaux souvenirs de nos stages à la CUP ! Que de belles années nous avons passées ensemble ! Et je vais me rappeler de toutes ces belles anecdotes cocasses qui ont

forgé notre belle complicité et notre belle amitié ! Je n'ai jamais vécu des liens d'amitié aussi forts et aussi importants auparavant que les liens que j'entretiens avec vous toutes. Je remercie la vie de vous connaître et de vous avoir dans ma vie actuellement ! Merci pour tout le soutien que vous m'avez témoigné durant toutes ces années de doctorat. Et je souhaite que notre amitié grandisse encore dans les années à venir ! Merci les filles pour tout ce que vous êtes et pour tout ce que vous faites pour moi ! Vous êtes très précieuses pour moi !

En sixième lieu, je voudrais remercier une personne toute particulière, qui est aussi également très chère à mon cœur, et qui a été et demeure très importante dans ma vie. Je voudrais remercier Marie-Christine. Je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi depuis cinq ans déjà, et pour tout ce que vous continuez de faire pour moi. Vous avez été et vous demeurez une figure maternelle très importante pour moi... Votre accueil, votre écoute et votre soutien ont été tellement aidants et bénéfiques pour moi, tout au long de ces dernières années. Je ne crois pas que j'aurais pu être où je suis en ce moment si je n'avais pas eu votre soutien et votre présence constante, depuis que je vous vois. Vous m'avez apporté tellement depuis cinq ans, autant au niveau personnel, mais aussi au niveau professionnel. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté et pour tout ce que vous continuez de m'apporter. J'espère pouvoir continuer de me développer et de grandir avec votre aide, jusqu'à ce que je sois assez grande pour voler de mes propres ailes toute seule ! Un simple merci est si peu pour témoigner toute la reconnaissance que je ressens envers vous, envers tout ce que vous êtes et tout ce que vous faites pour moi. Mais, faute de ne pas avoir un autre mot plus approprié qui exprimerait toute la gratitude que je ressens envers vous, pour tout ce que vous faites pour moi, pour votre présence constante, pour votre soutien, pour votre regard bienveillant, pour votre investissement envers moi, je vous dis merci infiniment pour tout !

En septième lieu, je tenais à remercier une autre personne, qui est aussi bien précieuse et bien significative pour moi. Elle aussi a un rôle de figure maternelle et de modèle pour moi, autant comme clinicienne, mais aussi comme personne. Je voudrais remercier Isabelle Tétreault, pour tout ce que tu m'as enseigné depuis le début de mon internat jusqu'à aujourd'hui. Je te remercie, non seulement pour les enseignements cliniques de réflexion et de compréhension de mes clients et de moi-même, mais je te remercie surtout pour ton enseignement expérientiel. Expérientiel, parce que pour moi, le simple fait de faire l'expérience de supervision avec toi, de faire l'expérience de ton accueil, de ta chaleur, de ta douceur, de ta présence bienveillante et apaisante, de ton empathie, de ton acceptation, de ton non-jugement, de ta validation et de ton affection, a été et continue d'être profondément formateur et bénéfique pour moi, tant pour la clinicienne que je souhaiterais devenir, mais aussi pour la personne et les valeurs que je souhaite nourrir et parfaire en moi. J'ai l'impression que c'est majoritairement ce que tu dégages comme personne, comme cet accueil, cette écoute, cette présence, et cette acceptation bienveillante et inconditionnelle, qui ont été, et qui sont le plus formateur pour moi. Il est difficile pour moi de mettre en mots mon expérience avec toi comme superviseure, comme modèle et comme figure maternelle et d'attachement, mais j'espère être arrivée à exprimer le plus clairement possible cette expérience subjective, si bénéfique et porteuse que je ressens de pouvoir me développer et apprendre sous ta supervision et sous ton regard bienveillant et encourageant. Je me trouve vraiment chanceuse d'être tombée sur toi comme superviseure d'internat ! Tu m'apprends tellement et tu m'aides énormément à me développer autant intérieurement au niveau personnel qu'au niveau professionnel. Je souhaiterais te dire un grand merci pour tout ce que tu m'as apporté durant mes dernières années de doctorat. Et j'espère avoir la chance de poursuivre ma formation sous ta supervision, car j'ai l'impression qu'il me reste encore beaucoup à apprendre

de toi ! Et je souhaiterais bien pouvoir, un jour, faire miennes les valeurs et les qualités de clinicienne et de personne que tu portes en toi et que tu dégages si bien par ta simple présence !

En huitième lieu, j'aimerais remercier des personnes qui ont croisé mon chemin depuis seulement quelques années, mais et avec qui j'ai rapidement tissé de beaux liens d'amitié, d'affection et de complicité. Merci à Amélie, à Florence, à Mona, à Chantal, à Dominique et à Sébastien. Merci pour ces belles relations de collègues et d'amitié que nous avons développées, et que nous continuons de développer aujourd'hui ! Merci pour l'intérêt et le soutien que vous m'avez portés pendant mon internat, et surtout pour le soutien et les encouragements que vous m'avez témoignés pendant les dernières étapes de la réalisation de ma thèse doctorale. J'espère bien que nos liens continueront de se tisser et de se développer à travers les partages et les moments de complicité, qui nous attendent dans les années à venir!

En neuvième lieu, je tenais à remercier certaines personnes influentes et importantes qui m'ont aidée à me développer en tant que clinicienne ainsi qu'en tant que personne, durant mon parcours scolaire. Je souhaiterais remercier Ariane Lazaridès, Nicholas Pesant, Véronique Gervais et Nikolás Paré, pour tout ce que vous m'avez apporté dans vos enseignements, votre supervision et votre présence. Je garde plusieurs de vos enseignements en moi, que je souhaite continuer de nourrir et de développer dans ma pratique et ma formation future. Merci d'avoir nourri en moi cet amour et cet intérêt pour la psychologie et pour la clinique, mais surtout, cet amour des relations, du contact humain, de la rencontre avec les clients et avec les autres.

En neuvième lieu, je souhaiterais remercier Mme Renée Bertrand, qui a été pour moi le premier modèle de psychologue que j'ai rencontré. Vous avez été présente à un moment de ma vie où j'avais un très grand besoin de soutien. Vous avez été ma première confidente. Vous avez

suscité en moi l'inspiration et l'élan qui ont nourri mon souhait de devenir psychologue, afin d'aider et de soutenir les personnes vivant des souffrances intérieures, tout comme vous m'avez aidée et soutenue. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi. Votre présence, votre écoute, votre soutien et votre aide ont été très bénéfiques et porteurs pour moi. Je ne vous oublierai pas.

En dixième lieu, j'aimerais remercier ma famille pour leur soutien. Merci à ma sœur et à mon père. C'est avec vous que j'ai grandi et que je me suis développée, et c'est en partie grâce à l'amour, à la chaleur et aux valeurs que nous avons partagées, que je suis la personne que je suis présentement. Merci pour votre présence et pour votre soutien. Je souhaiterais aussi remercier mes deux petits trésors, ma filleule Juliette et mon neveu Arthur. Vous êtes mes petits rayons de soleil, qui réchauffez et remplissez mon cœur d'amour, de joie, de rires et de bonheur, à chaque fois que je pense à vous, à chaque fois que j'attends avec impatience de vous revoir, et à chaque fois que je suis avec vous, pour jouer à tous les jeux inimaginables et rigolos qui nous passaient par la tête ! Je suis si contente que vous soyez dans ma vie ! Merci de m'avoir donné ces petits moments agréables de pur bonheur avec vous ! Et merci de m'avoir fait oublier, dans l'espace de quelques petits moments, ma thèse et tous les stressés de la vie quotidienne de doctorante, en me transportant dans votre monde imaginaire et féérique d'enfants, pour me redonner ce regard d'enfant qui sait s'émerveiller à nouveau devant les petits bonheurs du quotidien!

J'aimerais aussi remercier particulièrement ma marraine France, pour ton écoute, pour ton intérêt et ton enthousiasme à m'écouter parler de psychologie des heures de temps ! Merci pour avoir été présente et pour avoir souvent pris de mes nouvelles, tant sur l'avancement de mon parcours académique, que sur mon bien-être émotionnel et ma vie personnelle. Merci d'avoir été là et d'avoir été intéressée et à l'écoute, à chaque fois que j'avais besoin de te partager

autant mes difficultés que mes joies et mes réalisations. Merci de m'avoir partagé ton enthousiasme, ta joie, ta fierté et ton amour, quand je te partageais ce que j'ai pu réaliser depuis le début de mon parcours doctoral. Ton regard bienveillant et affectueux me fait énormément de bien ! Merci pour ces belles conversations téléphoniques qui peuvent durer des heures de temps ! Et merci pour ces déjeuners de partage, de confidences et d'affection, qui peuvent durer toute la journée ! Je suis très heureuse de t'avoir dans ma vie ! Ta présence, ton écoute, ton intérêt et ton amour me font un très grand bien !

Merci aussi à Mico, à Charlotte et à Linda. Merci pour votre présence constante, pour votre calme et votre sérénité contagieuse. Merci pour votre réconfort et pour votre affection sans pareille ! Vous avez été mes petites sources de lumière, de chaleur, de joie et d'apaisement, dans certains moments plus sombres de mon parcours. Merci d'avoir été là pour moi !

En onzième lieu, je souhaiterais remercier les Fonds de Recherche en Santé du Québec et la Fondation des Étoiles, pour m'avoir soutenue financièrement afin de rendre possible le développement et l'aboutissement de ma thèse.

Enfin, la dernière personne que je souhaiterais remercier, même si elle n'a pas été présente physiquement durant mon parcours doctoral, même si elle n'a pas pu être présente pour savoir que je m'orientais vers des études en psychologie, car elle est partie bien trop tôt, elle a quand même été présente dans mon cœur tout au long de mon parcours, et elle y demeurera tout au long de ma vie. Je souhaiterais remercier ma très chère maman. Merci maman, pour tout ce que tu m'as appris par ton amour inconditionnel, par ta chaleur, par ta douceur et par ta bienveillance. Tu m'as appris des qualités humaines et des valeurs qui ont grandement contribué à la personne que je suis aujourd'hui. J'espère pouvoir cultiver ces belles valeurs, autant dans

la personne que je suis et que je serai, que dans la clinicienne que je souhaite devenir. Merci pour tout du fond du cœur !

Chapitre 1

Introduction générale

La réalité des survivants d'un cancer pédiatrique

La survenue d'un cancer peut ressembler à un raz-de-marée, qui recouvre et envahit tout sur son passage, le temps de sa présence, et qui laisse derrière lui les traces et les perturbations de sa venue, une fois qu'il s'en est allé. La survenue d'un cancer pédiatrique provoque des perturbations autant à court et à long-terme, non seulement sur l'enfant ou la région de l'organisme touchée par le cancer, mais aussi sur son organisme et sa personne entière, et également sur toute sa famille et son environnement. L'expérience d'un cancer pédiatrique impacte la santé, le bien-être psychologique de l'enfant à court-terme et bien souvent, tout au long de sa vie, de son développement physique, neurologique, psychologique et social. Car même s'il y a rémission du cancer, l'enfant gardera en mémoire physique et psychologique cette expérience difficile, et certaines séquelles peuvent persister à long-terme, parfois même toute sa vie durant.

Statistiques canadiennes et québécoises actuelles sur le cancer pédiatrique

Le cancer pédiatrique est relativement peu commun. Toutefois, il est la première cause la plus fréquente de décès liée à la maladie chez les enfants canadiens âgés entre 0 et 14 ans, et chez les enfants québécois âgés entre 0 et 18 ans (Société canadienne du Cancer, 2019). Selon les statistiques canadiennes recueillies entre 2009 et 2013, il y a environ 943 nouveaux cas de cancers pédiatriques, à chaque année (Société canadienne du Cancer, 2019). Au Québec, 1 enfant sur 400 reçoit un diagnostic de cancer avant l'âge de 15 ans (Société canadienne du Cancer, 2019). Malheureusement, environ 119 enfants canadiens décèdent à chaque année, dû au cancer infantile (Société canadienne du Cancer,

2019). La leucémie, qui représente 32% des cas de cancers pédiatriques, est le cancer le plus répandu chez les enfants âgés entre 0 et 14 ans, au Canada (Société canadienne du Cancer, 2019). La présente étude s'intéresse spécifiquement aux survivants de leucémie lymphoblastique aigue (LLA) pédiatrique. La LLA touche les cellules souches de la moelle osseuse et entraîne une perturbation de la fabrication des globules blancs (Société canadienne du Cancer, 2019). La LLA peut être traitée par la chimiothérapie, la radiothérapie, la greffe de moelle osseuse ainsi que par des traitements adjuvants, comme entre autres les traitements de corticostéroïdes (Société canadienne du Cancer, 2019). Heureusement, depuis les dernières décennies, les progrès et l'amélioration des protocoles de traitements en oncologie pédiatrique ont amélioré la survie effective après cinq ans pour le cancer pédiatrique, qui est passée de 71% en 1980, à plus de 82% actuellement au Canada (Agence de la santé publique du Canada, 2012). Également, au Québec, le taux global de rémission du cancer chez les enfants a passé de 30% en 1980 à plus de 80% actuellement (Société canadienne du Cancer, 2019). Comme le nombre de survivants d'un cancer à l'enfance augmente de plus en plus, les besoins de cette population grandissante, en termes de surveillance et de soin de suivi à long terme continuent de s'accroître et deviennent un élément important à considérer et à investir dans notre société.

Les séquelles reliées au cancer et aux traitements chez les survivants

Le cancer ainsi que les différents traitements médicaux donnés peuvent entraîner des séquelles physiologiques et psychologiques à long terme chez les survivants d'un cancer pédiatrique. Plus du 2/3 des survivants d'un cancer à l'enfance présentent au moins un effets secondaire chronique ou prolongé aux niveaux physique, neurocognitif ou

psychologique (Oeffinger et al., 2006; Société canadienne du Cancer, 2019; Société canadienne du cancer et Institut national du cancer du Canada, 2008). Ces séquelles peuvent être sévères et chroniques, telles que des complications endocriniennes, métaboliques, des dysfonctions cardiopulmonaires, neurocognitives, etc., et peuvent demeurer présentes pour le reste de la vie de l'enfant en développement et de l'adulte qu'il deviendra (Société canadienne du Cancer, 2019; Société canadienne du cancer et Institut national du cancer du Canada, 2008). Le manque de données sur les trajectoires des survivants d'un cancer pédiatrique, étant donné le faible taux de survie des dernières décennies, ne permet pas d'avoir des informations plus détaillées sur les effets à long terme du cancer et des traitements chez les survivants d'un cancer pédiatrique (Société canadienne du cancer et Institut national du cancer du Canada, 2008). L'apparition des effets secondaires du cancer pédiatrique et des traitements dépend de plusieurs facteurs comme l'âge et l'exposition aux différents traitements de chimiothérapie et de radiothérapie (Société canadienne du cancer et Institut national du cancer du Canada, 2008). Certaines séquelles peuvent apparaître très tôt durant la trajectoire de soin, alors que d'autres peuvent se manifester des années plus tard, peuvent influencer l'évolution de d'autres maladies reliées au vieillissement et peuvent même être reliées à un risque de décès précoce jusqu'à 25 ans après le diagnostic (Société canadienne du cancer et Institut national du cancer du Canada, 2008). De grandes études du *Childhood Cancer Survivors Study* (CCSS) et de la *Saint-Jude Lifetime Cohort study* (SJLIFE) ont démontré que les survivants d'un cancer pédiatrique sont plus à risque de présenter de la dépression, de l'anxiété, des difficultés de comportements, de la détresse et des symptômes post-

traumatiques, comparativement à leurs semblables en santé (Gianinazzi et al., 2013; McDonnell et al., 2017; Michel, Rebholz, von der Weid, Bergstraesser, & Kuehni, 2010; Prasad et al., 2015; Schultz et al., 2007; Stuber et al., 2010; Zeltzer et al., 2009).

Ce ne sont pas tous les survivants de LLA qui vivent une détresse psychologique élevée et qui nécessitent des services psychologiques. En effet, la majorité des survivants d'un cancer pédiatrique présentent un niveau de difficulté psychologique dans la norme (Mertens et al., 2014; Zebrack et al., 2002; Zeltzer et al., 2008). Cependant, il existe toutefois un groupe de survivants plus vulnérable à la détresse psychologique (Haddy, Mosher, & Reaman, 2009; Jacola et al., 2016; Mertens et al., 2014; Prasad et al., 2015; Schultz et al., 2007; Zebrack et al., 2002; Zeltzer et al., 2009). La présente étude s'intéresse particulièrement aux caractéristiques spécifiques de ce groupe ayant une détresse émotionnelle élevée. Les survivants d'un cancer pédiatrique sont une population plus vulnérable à la détresse psychologique que leurs semblables en bonne santé. En effet, selon une étude récente du CCSS, les adolescents survivants d'un cancer pédiatrique présentent plus de problèmes d'attention et d'hyperactivité que les sujets de comparaison en bonne santé (19% vs. 14%, $p < 0,0001$), et plus de comportements de retrait social (18% vs. 12%, $p = 0,002$) (Jacola et al., 2016). Une autre étude du CCSS rapporte que les adultes survivants d'un cancer à l'adolescence sont plus sujets à la dépression (11,7% vs. 8,0%), à l'anxiété (7,4% vs. 4,4%), aux problèmes de régulation émotionnelle (19,1% vs. 14,1%) et aux problèmes de mémoire (25,9% vs. 19,0%) que le groupe de comparaison du même âge, en bonne santé (Prasad et al., 2015).

Une étude longitudinale sur 13 ans, auprès d'adultes survivants d'un cancer pédiatrique, a rapporté que la détresse psychologique des survivants peut persister et même s'aggraver au long-terme (Brinkman et al., 2013). Cette étude rapporte que 8,9% des survivants d'un cancer à l'enfance présentent une dépression persistante 13 ans post-traitements, tandis que 4,8% des survivants présentent un niveau élevé d'anxiété persistante également. Aussi, le niveau de dépression se serait aggravé chez 10,2% des survivants au cours des 13 années post-traitement, et le niveau d'anxiété se serait aggravé chez 11,8% des survivants (Brinkman et al., 2013). Cette étude montre que la détresse psychologique des survivants d'un cancer pédiatrique peut persister et même s'aggraver au long court, si des services ne sont pas mis en place pour venir en aide à ce sous-groupe de survivants vulnérables à la détresse psychologique.

La détresse émotionnelle des survivants d'un cancer pédiatrique

En situation de maladie, la détresse émotionnelle impacte de manière importante le niveau de bien-être et d'adaptation de l'individu face à sa maladie, autant durant les phases actives du traitement que durant les années post-traitement. La détresse émotionnelle est l'un des différents indicateurs de la santé des patients (Bultz & Carlson, 2006). En effet, la détresse émotionnelle est maintenant reconnue comme étant le sixième signe vital de bien-être en oncologie adulte, tout comme la température, la respiration, le rythme cardiaque, la pression artérielle et la douleur (Bultz & Carlson, 2006; Direction de la lutte contre le cancer, 2011; National Comprehensive Cancer Network, 2003, 2013, 2017). Le terme *détresse émotionnelle* a été choisi par le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) pour qualifier les difficultés psychologiques en oncologie, par un terme plus acceptable et moins stigmatisant que des expressions contenant des termes comme : « psychiatrique, psychologique », ou autres termes diagnostiques comme : « trouble dépressif caractérisé, trouble de stress post-traumatique, etc. » (Holland, Bultz, & National comprehensive Cancer, 2007; National Comprehensive Cancer Network, 2003, 2013, 2017). Le terme *détresse* a été reconnu par le NCCN comme étant plus normalisant et moins embarrassant (National Comprehensive Cancer Network, 2003, 2013, 2017).

Définition de la détresse émotionnelle

Le NCCN définit la détresse émotionnelle comme « une expérience émotionnelle multifactorielle désagréable de nature psychosociale (cognitive, comportementale,

émotionnelle) ou spirituelle, qui peut interférer avec la capacité d'affronter un cancer, ses symptômes physiques et ses traitements » (traduction de la Direction de la lutte contre le cancer) (Direction de la lutte contre le cancer, 2011; National Comprehensive Cancer Network, 2003, 2013, 2017). Selon cette définition, la détresse se manifeste sur un continuum, s'étendant des affects communs et normaux de vulnérabilité, de tristesse et de peur, allant à des difficultés plus invalidantes comme la dépression, l'anxiété, la panique, etc. (Direction de la lutte contre le cancer, 2011; National Comprehensive Cancer Network, 2003, 2013, 2017). La détresse émotionnelle peut s'exprimer par différents symptômes observables, tels que par la tristesse, la peur, l'impuissance, la colère, un sentiment de perte de contrôle, des questionnements sur la foi ou sur le sens de la vie, de l'isolement, des préoccupations par rapport à la maladie, des difficultés de sommeil, une perte d'appétit ou de concentration, des pensées récurrentes sur la maladie et la mort, etc. (National Comprehensive Cancer Network, 2017). La détresse émotionnelle des patients et des survivants d'un cancer peut affecter leur fonctionnement quotidien et leur qualité de vie (National Comprehensive Cancer Network, 2017). Une détresse émotionnelle élevée chez les patients et les survivants en oncologie est associée à différents troubles psychologiques et à des troubles d'abus de substances (National Comprehensive Cancer Network, 2017). À cet effet, le NCCN, le Partenariat canadien contre le cancer et la Direction québécoise de cancérologie recommandent le dépistage de la détresse émotionnelle en oncologie, à différentes périodes de la trajectoire de soin des patients et des survivants du cancer (Direction de la lutte contre le cancer, 2011; National Comprehensive Cancer Network, 2013, 2017). Le NCCN suggère différentes lignes directrices pour la détection et la prise

en charge de la détresse émotionnelle des patients et survivants d'un cancer (National Comprehensive Cancer Network, 2013, 2017). Également, l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) et l'*Institut of Medicine* (IOM) ont publiés différentes recommandations au long terme, pour l'évaluation et le traitement des difficultés psychologiques chez les survivants d'un cancer (Ganz, Earle, & Goodwin, 2012; McCabe et al., 2013; Rowland, Hewitt, & Ganz, 2006).

Le repérage de la détresse émotionnelle

L'évaluation de la détresse émotionnelle s'effectue en deux étapes (National Comprehensive Cancer Network, 2013). La première étape consiste au repérage (*screening*) de la détresse émotionnelle pour identifier les individus à haut risque de détresse, tout en excluant ceux à faible risque de détresse (Carlson, Waller, & Mitchell, 2012; Mitchell, 2007; National Comprehensive Cancer Network, 2013; Vodermaier, Linden, & Siu, 2009). L'étape du repérage est très importante, et les instruments se doivent d'avoir une bonne sensibilité et une bonne spécificité pour bien identifier tous les patients à haut risque de détresse, tout en excluant le plus grand nombre de patients ne présentant pas de détresse. La spécificité est souvent priorisée afin de diminuer le taux de faux négatifs (FN, patients en détresse qui ne sont pas repérés par l'outil de repérage), en favorisant l'identification des sujets qui ne sont pas en détresse (vrais négatifs, VN) (Carlson et al., 2012). La priorisation de la spécificité des outils de détection permet de maximiser la distribution équitable des ressources en santé pour les patients ayant le plus grand besoin (Carlson et al., 2012). En excluant efficacement le plus de patients ne présentant pas de détresse, les ressources psychologiques des soins de santé ne seront donc pas inutilement

utilisées pour des patients ne présentant pas de détresse psychologique significative, et pourront donc être utilisées à bon escient, pour les patients qui présentent réellement une détresse psychologique significative (Carlson et al., 2012). Étant donné les ressources limitées dans les soins de santé, le repérage efficace des patients ne présentant pas de détresse significative, ainsi que le repérage efficace des patients présentant une détresse significative, est important afin de répartir les ressources limitées aux personnes qui ont un besoin significatif. L'identification efficace de la détresse permettrait aussi de réduire l'impact de cette détresse, et de la possible détérioration de cette dite détresse, sur les ressources du système de santé (Andersen et al., 2014; Carlson et al., 2012; Ehlers et al., 2019). Un bon repérage des personnes en détresse permet l'utilisation adéquate des services pour une seconde évaluation plus approfondie, comme une entrevue structurée diagnostique avec un professionnel de la santé (Andersen et al., 2014; Carlson et al., 2012; Mitchell, 2007; Vodermaier et al., 2009). Cette deuxième étape permet d'identifier plus précisément le niveau et la nature de la détresse, ainsi que d'identifier les services spécialisés et appropriés, nécessaires aux patients ou aux survivants ayant le plus grand besoin (Andersen et al., 2014; Carlson et al., 2012; Mitchell, 2007; Vodermaier et al., 2009). Les différentes cliniques de santé utilisent un algorithme adapté à leurs propres services et ressources, afin d'orienter les actions à prendre selon les cas de figure observés (Andersen et al., 2014; Vodermaier et al., 2009). La *Figure 1* (p. 12) présente un modèle d'évaluation de la détresse émotionnelle en deux étapes, adapté et basé sur le modèle de repérage et d'évaluation de la détresse émotionnelle du NCCN (National Comprehensive Cancer Network, 2013). Malheureusement, l'utilisation de mesures standardisées dans

En

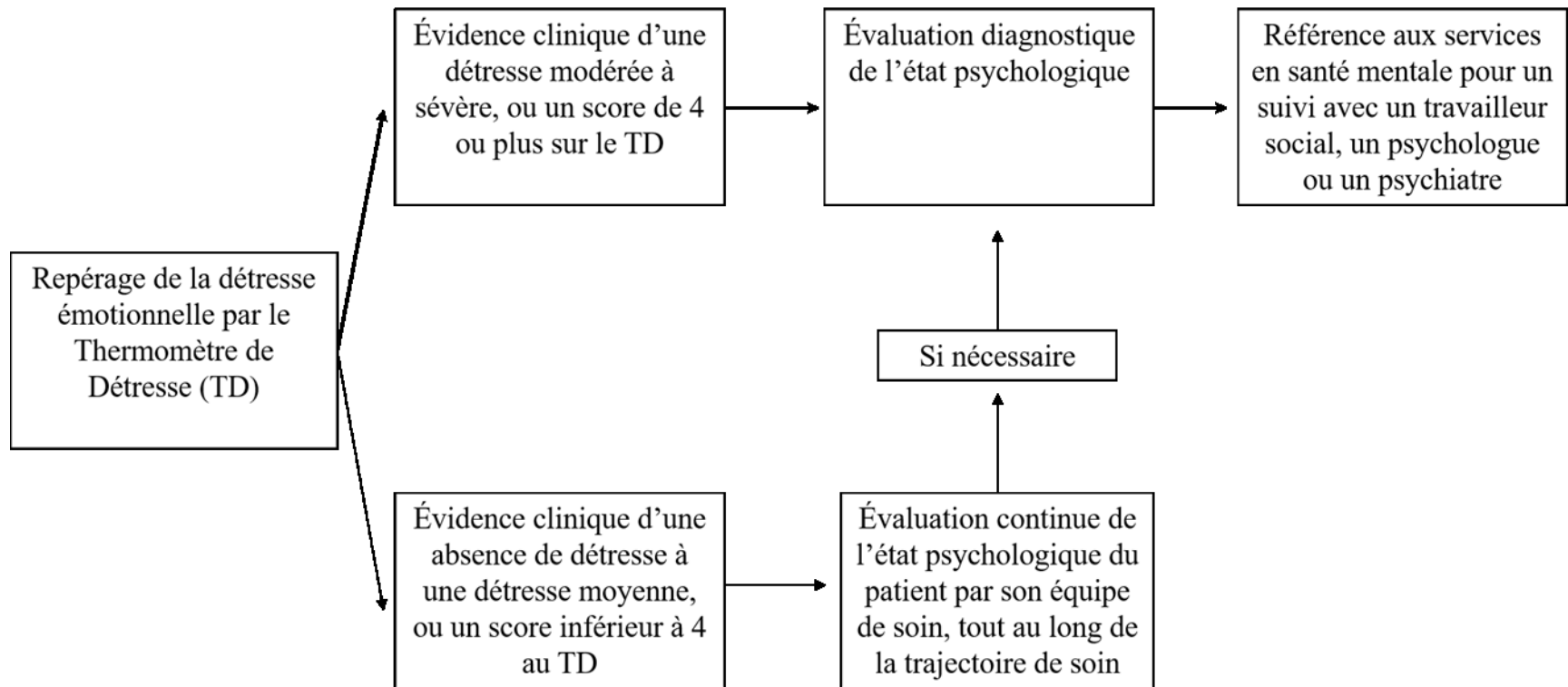


Figure 1. Processus de repérage et d'évaluation diagnostique de la détresse émotionnelle en deux étapes en oncologie.

Figure adaptée du *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* (National Comprehensive Cancer Network, 2013).

la détection de la détresse émotionnelle est peu fréquente dans les cliniques d'oncologie (Doss, Cook, & McLeod, 2008; Mitchell, Lord, Slattery, Grainger, & Symonds, 2012). Plusieurs études rapportent des lacunes dans l'utilisation d'outils validés et standardisés pour le repérage et le traitement de la détresse émotionnelle en oncologie (Fann, Ell, & Sharpe, 2012; Gianinazzi et al., 2014; Kahalley et al., 2013; Selove, Kroll, Coppes, & Chang, 2012). Entre autres, un sondage auprès de 127 institutions du *Children Oncology Group* (COG) rapporte que seulement 9% des institutions utilisent des instruments validés et standardisés (*Beck Youth Inventories, Children's Depression Inventory, Psychosocial Assessment Tool, Behavior Assessment System for Children*) pour évaluer l'état psychosocial des patients et de leur famille (Selove et al., 2012). Cette même étude rapporte que 67% des institutions utilisent des instruments non standardisés, 5% utilisent des instruments n'ayant paru dans aucune publication, 6% utilisent des instruments développés dans leur institution, et 24% des institutions ne sont pas certaines des informations de validation et de standardisation sur leurs instruments d'évaluation de la détresse psychosociale (Selove et al., 2012).

Une revue de littérature rapporte que les outils ultra-courts de détection de la détresse émotionnelle utilisés en oncologie, ne sont pas suffisamment efficaces pour repérer la détresse, étant donné leur haut taux de faux positifs (FP, patients ne présentant pas de détresse significative, mais identifiés comme étant en détresse par l'outil de repérage) (Mitchell, 2007). L'auteur de cette revue de littérature met de l'avant l'importance d'améliorer les stratégies de détection de la détresse émotionnelle en oncologie, en combinant l'efficacité du repérage des patients ne présentant pas de détresse (vrais négatifs, VN) des outils de repérage déjà existants, en ajoutant une seconde étape pour améliorer le repérage des patients présentant réellement une

détresse psychologique significative (vrais positifs, VP) (Mitchell, 2007). Ces résultats montrent les lacunes dans la pratique du repérage de la détresse émotionnelle en oncologie. Aussi, une autre étude chez les adolescents survivants d'un cancer pédiatrique soulève les lacunes dans l'évaluation psychologique au long court (Kahalley et al., 2013). Cette étude rapporte que 82% des survivants d'un cancer pédiatrique présentent au moins une difficulté comportementale, cognitive ou émotionnelle, alors que seulement 38% des survivants ont été référés pour des services psychologiques (Kahalley et al., 2013). Le repérage et l'évaluation de la détresse émotionnelle en oncologie font face à plusieurs lacunes dans les pratiques des cliniques de cancérologie. Les cliniques de cancérologie font face à un défi majeur pour optimiser l'allocation de leurs ressources limitées dans les services en psycho-oncologie (Carlson & Bultz, 2004; Dieng, Cust, Kasparian, Mann, & Morton, 2016; Kazak et al., 2017; Mariotto et al., 2009). L'absence de prise en charge et de soins pour les patients souffrant de détresse psychologique serait aussi associée à des coûts plus élevés pour le système de santé. Effectivement, une étude rapporte que l'absence d'offre de service et de soutien psychologique de la part des centres de cancérologie, apporté aux patients vivant une détresse psychologique, serait reliée à une aggravation de cette détresse, ainsi qu'à une plus grande utilisation des services de santé de la communauté ainsi qu'une plus grande utilisation des urgences (Carlson & Bultz, 2004). Ceci serait relié à des coûts financiers plus élevés pour les services de santé (Carlson & Bultz, 2004). Afin de pallier aux lacunes dans la détection de la détresse émotionnelle en oncologie, ainsi qu'au problème des ressources limitées dans les cliniques de cancérologie, une stratégie efficace du repérage de la détresse émotionnelle permettrait d'allouer optimalement les ressources aux

patients et aux survivants ayant le plus grand besoin et à qui des services psychologiques seraient le plus bénéfiques. Cette solution sera explorée dans la présente thèse.

Instruments de repérage de la détresse émotionnelle

Il existe différentes manières d'évaluer la détresse émotionnelle. Les instruments de mesure peuvent être des questionnaires basés sur des échelles de Likert, des instruments graphiques, des instruments basés sur des expressions faciales incluant des photos, des cartoons, ainsi que des instruments visuels reposant sur une échelle linéaire (Cremeens, Eiser, & Blades, 2006). À ce jour et malgré les difficultés des enfants à répondre aux questionnaires, la détresse est majoritairement évaluée à l'aide de questionnaires basés sur des échelles de Likert (Cremeens et al., 2006). La longueur des instruments (nombre de questions) est très variable. Habituellement, les instruments de repérage en oncologie sont principalement des outils brefs, comprenant peu de questions (1 à 4) (Vodermaier et al., 2009; Waller, Williams, Groff, Bultz, & Carlson, 2013). Les outils de repérage brefs possèdent plusieurs avantages. Le temps d'administration est très rapide, ce qui fait qu'ils sont facilement implantables comme outils d'examen de routine dans les cliniques. Ils sont aussi peu coûteux et ils ont majoritairement une sensibilité élevée (Vodermaier et al., 2009; Waller et al., 2013). Cependant, malgré ces nombreux avantages, les instruments ultra-courts ont aussi certains points négatifs à considérer. Ils ne permettent d'évaluer qu'un seul domaine symptomatique, ils ont une spécificité qui peut varier entre faible et modérée et ils sont peu convenables pour la recherche (Boyes, D'Este, Carey, Lecathelinais, & Girgis, 2013; Vodermaier et al., 2009).

Plusieurs instruments de détection de la détresse émotionnelle sont utilisés en oncologie pédiatrique (Kazak et al., 2017; Kazak et al., 2012; Michel & Vetsch, 2015; Stanley, 2017).

Parmi les différents instruments ultra-courts de détection de la détresse émotionnelle, le Thermomètre de Détresse (TD, traduction francophone du *Distress Thermometer*) est un outil ultra-court de repérage, grandement utilisé dans les études en oncologie (Abrahams et al., 2016; Blenkinsop, Brooks, Dearden, & McVey, 2014; Chambers, Zajdlewicz, Youlden, Holland, & Dunn, 2014; Howell et al., 2015; Lycke et al., 2017; Merport, Bober, Grose, & Recklitis, 2011; Mitchell, Meader, et al., 2012; Patel et al., 2011; Recklitis, Blackmon, & Chang, 2016; Recklitis, Licht, Ford, Oeffinger, & Diller, 2007; Schellekens et al., 2016; Tonsing & Vungkhanching, 2018; van der Geest, van Dorp, Pluijm, & van der Heuvel-Eibrink, 2018; Vodermaier et al., 2009). Le TD est l'instrument de mesure de la détresse émotionnelle recommandé par le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) et par le Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec (National Comprehensive Cancer Network, 2017; Rivest, Robitaille, & Joannette, 2017). Le TD est un instrument graphique en forme de thermomètre, gradué de 0 = aucune détresse à 10 = détresse extrême, que le patient remplit lui-même (voir Annexe A) (National Comprehensive Cancer Network, 2017; Patel et al., 2011; Recklitis et al., 2016). Les études ont montré que le TD possède une bonne capacité à repérer les patients et survivants ne présentant pas de détresse émotionnelle, de dépression ou d'anxiété (bonne capacité à identifier les vrais négatifs), avec des valeurs prédictives négatives (VPN) élevées pour la détresse émotionnelle (VPN = 84%), pour la dépression (VPN = 93%) et pour l'anxiété (VPN = 80%), et avec des indices de spécificité (Sp) raisonnables pour la détresse émotionnelle (Sp = 66%), la dépression (Sp = 60%) et l'anxiété (Sp = 57%), avec un seuil de 4 (Mitchell, 2007; Mitchell, Baker-Glenn, Granger, & Symonds, 2010). Comme le TD est un outil très rapide à remplir, son

utilisation comme instrument de détection de la détresse en suivi à long terme des survivants d'un cancer pédiatrique est très prometteuse.

Malgré la bonne capacité des outils ultra-courts de détection de la détresse émotionnelle tel que le TD, pour repérer les patients et les survivants ne présentant pas de détresse émotionnelle, ces outils présentent des lacunes et ne seraient pas suffisants pour le repérage de la détresse selon Mitchell (2007), étant donné leur haut taux de faux positifs (FP, patients n'étant pas en détresse, mais identifiés en détresse par l'outil de repérage) (Mitchell, 2007). Certains chercheurs suggèrent une manière originale et novatrice pour traiter le problème du haut taux de FP des outils de repérage de la détresse, en effectuant le repérage de la détresse en deux étapes afin d'améliorer l'efficacité de la démarche pour identifier les patients et les survivants en détresse (VP) et sans détresse (VN) (Boyes et al., 2013; Graves et al., 2007; Mitchell, Meader, et al., 2012). Il est évident que les chercheurs tentent d'améliorer le repérage de la détresse émotionnelle en oncologie et de réfléchir à des méthodes pour traiter les problèmes rencontrés actuellement. La présente étude tentera également de traiter ce problème.

Les facteurs de vulnérabilité à la détresse émotionnelle chez les survivants d'un cancer pédiatrique

Les facteurs Individuels, familiaux et socio-économiques

Certains facteurs individuels, cités dans les études, seraient associés à une plus grande détresse psychologique chez un sous-groupe plus vulnérable. Deux facteurs sont majoritairement rapportés dans les études. Premièrement, le sexe féminin est associé à une détresse émotionnelle plus élevée (Brown et al., 1998; Langer et al., 2002; von der Weid et al., 2003; Zebrack et al., 2002; Zeltzer et al., 2008). Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ce facteur. Une première hypothèse stipule qu'il se pourrait que la détresse des filles soit effectivement plus élevée que celle des garçons. Une autre hypothèse serait davantage reliée à une question de genre plutôt que de sexe. Cette hypothèse explique que les filles seraient plus sujettes à exprimer et à rapporter leur détresse que les garçons. Selon les études, le sexe est un facteur de vulnérabilité, toutefois les causes qui sous-tendent les résultats seraient possiblement davantage reliées au genre plutôt qu'au sexe. Une étude plus approfondie de ce phénomène serait nécessaire afin de mieux le comprendre, et afin d'utiliser la terminologie appropriée pour le nommer.

Un second facteur est l'âge au moment du diagnostic (L. K. Campbell et al., 2009; Janzen & Spiegler, 2008; von der Weid et al., 2003). Un plus jeune âge au moment du diagnostic est associé à un plus haut risque de détresse émotionnelle, comprenant une plus grande difficulté d'ajustement, des problèmes comportementaux, émotionnels et sociaux (Carpentieri et al., 2003; Foley, Barakat, Herman, Radcliffe, & Molloy, 2000; Fuemmeler, Elkin, & Mullins, 2002; Lund

et al., 2013; Reimers, Mortensen, Nysom, & Schmiegelow, 2009). La littérature rapporte plusieurs hypothèses en lien avec ces résultats. La maturité de l'enfant lors de la maladie agirait comme un facteur de protection pour l'ajustement psychosociale tout au long de la maladie (Sands & Pasichow, 2009). Aussi, les enfants plus jeunes, qui reçoivent des traitements intracrâniens, sont plus à risque de présenter des complications, qui peuvent engendrer des déficits neurocognitifs, sensoriels et fonctionnels, qui, à leur tour, peuvent nuire aux habiletés sociales de l'enfant et à son développement social. Ce qui pourrait contribuer à l'augmentation de sa détresse émotionnelle (Foley et al., 2000; Fuemmeler et al., 2002).

Certaines études, telle que l'étude de Kunin-Batson et al. (2016), ont également observé des associations significatives entre quelques variables familiales et la présence de symptômes anxieux et dépressifs significatifs, chez les enfants (2-9 ans) patients et survivants de LLA (Kunin-Batson et al., 2016). Selon l'étude de Kunin-Batson et al. (2016), un fonctionnement familial néfaste (mesuré par le *General Functioning scale of the Familal Assessment Device*, FAD-GF) ainsi qu'un style parental caractérisé par des stratégies d'adaptation peu centrées sur le soutien social (mesuré par le *Coping Health Inventory for Parents*, CHIP), seraient des facteurs de risque à la détresse émotionnelle et aux symptômes dépressifs et anxieux des enfants patients et survivants de LLA (Kunin-Batson et al., 2016). Le fait d'être enfant unique a également été observé comme un facteur de risque à la détresse psychologique des adultes survivants d'un cancer à l'enfance, dans une étude du CCSS (Michel et al., 2010).

D'autres variables socio-économiques, présentes dans la vie actuelle de l'adulte survivant d'un cancer pédiatrique, ont également été rapportées comme étant associées à une détresse émotionnelle chez ses adultes survivants, dans différentes études du CCSS (Prasad et

al., 2015; Zeltzer et al., 2008). Ces différentes variables sont : un niveau de scolarité peu élevé, être sans emploi, un revenu annuel inférieur à 20 000\$ et ne pas être marié (Prasad et al., 2015; Zeltzer et al., 2008).

Les facteurs reliés aux traitements

Les études rapportent différentes associations entre l'histoire clinique des patients et survivants d'un cancer pédiatrique et la détresse émotionnelle. Le traitement de radiations crâniennes est un facteur grandement rapporté et fortement relié à la détresse (K. Campbell et al., 2007; Halvorsen et al., 2017; Janzen & Spiegler, 2008; Reddick et al., 2006; Schultz et al., 2007; Zeltzer et al., 2008). Même si l'administration de la radiothérapie crânienne comme traitement du cancer pédiatrique a été remplacée par la chimiothérapie depuis quelques années, certains protocoles de traitements utilisent encore la radiothérapie comme mesure de traitement (Pui & Evans, 2013). Selon une étude du CCSS de Brinkman (2016), les adolescents survivants d'un cancer pédiatrique, ayant reçu plus de 30 Gy de radiothérapie crânienne, sont plus à risque de présenter des problèmes internalisés, tels que la dépression et l'anxiété (OR : 1,5; 95% CI : 0,9 - 2,4), et ils sont plus à risque de présenter des symptômes globaux (dépression/anxiété, comportements d'entêtement, déficit d'attention, conflits sociaux, retrait social, comportements antisociaux; OR : 3,2; 95% CI : 1,2 – 8,4) que les adolescents en santé du groupe contrôle (Brinkman et al., 2016). Les radiations administrées au niveau cérébral peuvent entraîner des déficits neurodéveloppementaux à long terme, des déficits des fonctions intellectuelles, des difficultés de mémoire et d'attention et des problèmes visuomoteurs, qui peuvent entraîner une détresse émotionnelle importante (Brinkman et al., 2016; Butler & Haser, 2006; Fuemmeler et al., 2002; Halvorsen et al., 2017; Janzen & Spiegler, 2008). Les déficits neurocognitifs peuvent

aussi nuire à la capacité des enfants et des adolescents à bien interpréter les messages émotionnels et comportementaux des autres, ce qui nuit à leur ajustement social (Fuemmeler et al., 2002; Jacola et al., 2016). Ces différentes séquelles neurocognitives engendrées par la radiothérapie interfèrent donc au long-court avec le fonctionnement psychologique, social, académique et professionnel des survivants (Brinkman et al., 2016; Fuemmeler et al., 2002; Halvorsen et al., 2017; Jacola et al., 2016; Janzen & Spiegler, 2008). Toutefois, d'autres études auprès d'adultes survivants d'un cancer pédiatrique, n'ont pas observé de relation statistiquement significative entre l'exposition au traitement de radiothérapie pour le cancer et la détresse psychologique des survivant (Michel et al., 2010; Zebrack et al., 2002).

Ensuite, la chimiothérapie intensive est un second facteur associé à plus de problèmes psychologiques chez les survivants d'un cancer pédiatrique (Brinkman et al., 2016; Jacola et al., 2016; Schultz et al., 2007; Zebrack et al., 2002). Étant donné l'augmentation de l'administration de la chimiothérapie dans les protocoles de traitements, pour remplacer l'utilisation de la radiothérapie, les études se sont davantage penchées sur les effets secondaires de la chimiothérapie. Selon l'étude de Brinkman (2016) du CCSS, le traitement par chimiothérapie intensive pour le traitement d'un cancer pédiatrique est associé à plus de symptômes globaux (dépression/anxiété, comportements d'entêtement, déficit d'attention, conflits sociaux, retrait social, comportements antisociaux) chez les adolescents survivants (OR : 1,5; 95% CI : 0,9 – 2,4) (Brinkman et al., 2016). Néanmoins, d'autres études rapportent une absence de relation significative entre l'intensité des traitements de chimiothérapie et la détresse émotionnelle chez les enfants atteints d'un cancer et chez les adultes survivants d'un cancer pédiatrique (Kunin-Batson et al., 2016; Michel et al., 2010; Zeltzer et al., 2008). Notamment, l'étude de Kunin-

Batson et al. (2016), n'observe pas de relation statistiquement significative entre l'intensité des traitements chimiothérapeutiques et la présence de symptômes mixtes dépressifs et anxieux, chez des enfants (2 à 9 ans), atteints de LLA (Kunin-Batson et al., 2016).

Des recherches récentes, étudiant l'impact des traitements adjuvants de corticostéroïdes sur la détresse émotionnelle des patients et survivants d'un cancer pédiatrique, rapportent un lien entre les corticostéroïdes et les symptômes psychoaffectifs (Buizer, de Sonnevile, van den Heuvel–Eibrink, & Veerman, 2005; de Vries et al., 2008; Edelman et al., 2013; Eiser, Davies, Jenney, Stride, & Glaser, 2006; Elalfy, Ragab, Azab, Amin, & Abdel-Maguid, 2014; Felder-Puig et al., 2007; Marcoux, Robaey, Krajcinovic, Moghrabi, & Laverdière, 2012; McGrath & Pitcher, 2002; McGrath & Rawson-Huff, 2010; Mrakotsky et al., 2011; Pound et al., 2012; van Litsenburg et al., 2011). Les traitements adjuvants de corticostéroïdes sont des agents anti-inflammatoires, utilisés dans les traitements du cancer pour diminuer l'état inflammatoire qui est favorable au développement des tumeurs. Cependant, les corticostéroïdes ont des impacts sur l'humeur et peuvent entraîner des changements au niveau du comportement des jeunes en traitement pour le cancer (Inaba & Pui, 2010; Kurtz & Abrams, 2011; Patten & Neutel, 2000). Des symptômes internalisés et externalisés, tels que des symptômes dépressifs, de l'irritabilité, de la colère, des épisodes maniaques, des symptômes psychotiques et de l'insomnie, sont les symptômes rapportés dans la littérature (Marcoux et al., 2012; McGrath & Rawson-Huff, 2010; Patten & Neutel, 2000; Pound et al., 2012; Warris et al., 2014).

En somme, le groupe le plus vulnérable à la détresse émotionnelle chez les survivants d'un cancer à l'enfance représente les survivantes ayant été diagnostiquées plus jeunes, traitées par radiothérapie crânienne et par chimiothérapie intensive. Toutefois, la littérature rapporte des

résultats contradictoires sur l'association entre ces facteurs de vulnérabilité et les difficultés psychologiques des survivants d'un cancer pédiatrique (Follin et al., 2016; Janzen & Spiegler, 2008; Kunin-Batson et al., 2016). Les différents facteurs de prédisposition à la détresse émotionnelle des survivants d'un cancer pédiatrique méritent d'être étudiés davantage, afin de vérifier ces facteurs de vulnérabilité à la détresse et d'identifier avec plus de certitude les caractéristiques du sous-groupe de survivants plus à risque de présenter une détresse émotionnelle.

Lacunes dans la recherche

Avec l'amélioration et la spécialisation des protocoles de traitement pour le cancer, le pronostic des survivants d'un cancer pédiatrique est de plus en plus favorable. Ce pronostic plus favorable entraîne donc un nouvel objectif qui n'est plus orienté uniquement sur le traitement de la maladie et sur l'augmentation de la durée de vie, mais aussi sur la diminution des impacts à long terme, que le cancer et les traitements peuvent engendrer. Les survivants d'un cancer pédiatrique sont à risque de troubles physiques, neurocognitifs et psychologiques, causés par la maladie et les traitements reçus (Brinkman et al., 2016; Gianinazzi et al., 2013; Liu et al., 2018; McDonnell et al., 2017; Michel et al., 2010; Prasad et al., 2015; Schultz et al., 2007; Stuber et al., 2010; Zeltzer et al., 2009).

Comme l'étude du statut psychologique des survivants d'un cancer pédiatrique est relativement récente, les recherches et les pratiques présentent donc certains manques et lacunes. Premièrement, malgré le fait que la recherche ait permis de développer de nombreux instruments d'évaluation de la détresse émotionnelle, la majorité de ces outils sont trop longs, trop coûteux, et le processus d'implantation comme examen de routine en cliniques de survivants du cancer fait face à plusieurs obstacles (Carlson et al., 2012; Kazak et al., 2012; Mitchell, Waller, & Carlson, 2012).

Deuxièmement, les outils de repérage de la détresse émotionnelle, tel que le TD, présentent une faible sensibilité, c'est-à-dire une faible capacité à identifier les patients en détresse qui ont le plus besoin de soins (Mitchell, 2007).

Troisièmement, l'utilisation d'outils validés et standardisés pour le repérage de la détresse émotionnelle n'est actuellement pas une pratique fréquente chez les professionnels en oncologie (Selove et al., 2012).

Quatrièmement, les études se sont principalement intéressées à décrire plus globalement les dimensions de la qualité de vie et de la santé mentale générale des patients et des survivants d'un cancer pédiatrique, en s'arrêtant seulement sur les grandes dimensions psychologiques de la qualité de vie (sociale, cognitive, émotionnelle, etc.) et en mentionnant les diagnostics psychologiques communs (dépression, anxiété, trouble de stress post-traumatique), sans identifier les symptômes spécifiques rapportés pouvant caractériser le sous-groupe de survivants plus vulnérable à la détresse. Une caractérisation plus détaillée des symptômes et difficultés rencontrés par les survivants de LLA pédiatrique permettrait d'identifier plus facilement les modalités et les services de soins adaptés aux difficultés et besoins rencontrés par cette population. À titre d'exemple, si la recherche identifiait un patron de symptômes commun aux survivants de LLA pédiatrique, comprenant plus particulièrement des symptômes de ruminations, d'inquiétudes face à l'avenir, à la santé, etc., les services de soins psychologiques en oncologie pourraient élaborer des modalités de psychoéducation, de prévention, et d'intervention, tels que des documents ou des séances d'information sur les ruminations, sur l'anxiété, sur les stratégies de restructuration cognitive, sur la pleine conscience, se basant sur les thérapies cognitives-existentielle. Également, des ateliers de pleine conscience (e.g. *Mindfulness-based stress reduction*, MBSR) individuelles ou de groupe ou quelques séances de thérapie brève, pourraient être offertes, pour cibler les symptômes spécifiques aux survivants

d'un cancer pédiatrique (Lebel et al., 2014; Lengacher et al., 2009; Pépin, Longpré, & Sultan, 2016).

Enfin, les études rapportent des résultats mitigés sur les facteurs prédisposant à la détresse psychologique des survivants d'un cancer pédiatrique (Follin et al., 2016; Janzen & Spiegler, 2008; Kunin-Batson et al., 2016). Il est donc encore difficile d'identifier clairement quels facteurs individuels et reliés aux traitements sont associés à la détresse émotionnelle à long terme chez les survivants d'un cancer pédiatrique. L'identification des facteurs de vulnérabilité à la détresse émotionnelle des survivants permettrait de réfléchir à des pistes de solution afin de prévenir cette détresse. Ces différentes lacunes dans la recherche et la pratique en oncologie pédiatrique nous amènent donc aux objectifs faisant l'objet de la présente thèse.

Objectifs de la thèse

L'objectif général de la présente thèse vise à étudier la détresse émotionnelle d'une cohorte de survivants de LLA pédiatrique. L'objectif général comprend deux sous-objectifs : 1) Caractériser et détecter la détresse émotionnelle des survivants de LLA pédiatrique; et 2) Identifier des facteurs contributifs probables à cette détresse émotionnelle, qui n'ont pas été encore explorés. Pour atteindre ces objectifs, nous avons réalisé une série de quatre études.

La première étude, qui constitue cette thèse (chapitre 2), vise à répondre à l'objectif premier de la thèse, soit la caractérisation de la détresse émotionnelle rapportée par les survivants de LLA pédiatrique. L'étude vise à identifier les symptômes dépressifs et anxieux, ainsi que les émotions associées à une détresse émotionnelle élevée, mesurée par le TD, au sein d'une cohorte de survivants de LLA pédiatrique (National Comprehensive Cancer Network, 2017). Les symptômes et les émotions associés à la détresse émotionnelle élevée de deux groupes d'âge : les enfants et adolescents (≤ 18 ans), et les adultes (> 18 ans), ont été comparés afin d'en ressortir les différences. Cet article a été publié en 2017, dans la revue *Pediatric Hematology and Oncology* (Pépin et al., 2017). L'Annexe B présente la version publiée de l'article 1.

La seconde étude de la thèse (chapitre 3) a pour but de répondre au problème de repérage de la détresse émotionnelle en oncologie, relié à la faible sensibilité du TD pour repérer les patients en détresse. Afin de répondre à cette lacune, nous avons développé une stratégie de détection en deux étapes pour la détresse mixte (dépression et/ou anxiété), pour la dépression et pour l'anxiété. Dans cette deuxième étude, le terme *détresse mixte* est utilisé pour représenter la détresse anxio-dépressive, mesurée par des questionnaires de dépression et d'anxiété,

comparativement au terme *détresse émotionnelle*, utilisé dans le premier article, qui représente la détresse émotionnelle mesurée par le TD. Dans cette deuxième étude, nous avons utilisé le TD comme première étape de repérage de la détresse, étant donné sa bonne spécificité, en ajoutant une question du *Pediatric Quality of Life Questionnaire 4.0* (PedsQL 4.0) pour améliorer la sensibilité de la stratégie de repérage (Mitchell, 2007; Mitchell et al., 2010; National Comprehensive Cancer Network, 2017; Varni, Seid, & Kurtin, 2001). Cette étude a été menée au sein d'une cohorte de survivants de LLA pédiatrique. Cet article est en processus de soumission pour la revue *Pediatric Hematology and Oncology*.

Afin de répondre à l'objectif d'identification des facteurs contributifs à la détresse émotionnelle des survivants de LLA pédiatrique, nous avons adopté une démarche en deux temps comprenant en premier lieu une revue de littérature (chapitre 4) et en deuxième lieu une étude empirique (chapitre 5) découlant de cette revue de littérature.

La troisième étude de cette thèse (chapitre 4) vise à synthétiser les recherches actuelles pour explorer la présence possible d'une association entre la dose cumulative de corticostéroïdes reçue pour les traitements de LLA pédiatrique, et la détresse émotionnelle des patients et survivants. Nous avons décidé d'effectuer une étude portant sur l'association entre la dose cumulative de corticostéroïdes et les effets psychologiques, sur la base de quelques études existantes, rapportant une association entre les traitements de corticostéroïdes et les effets psychologiques observés durant les traitements, en oncologie et dans d'autres conditions de santé, telles que l'arthrite rhumatoïde et les maladies pulmonaires (Huscher et al., 2009; Inaba & Pui, 2010; Judd et al., 2014; Warris et al., 2014). La troisième étude est une revue de littérature. Dans cette étude, nous avons étudié différentes dimensions spécifiques de la détresse

émotionnelle, qui sont : les émotions, les comportements, les neurocognitions, la fatigue et le sommeil. Étant donné l'hétérogénéité des domaines psychologiques explorés dans cette étude, le terme *adverse neuropsychological effects* (ANEs) a été employé afin de représenter plus adéquatement, par un seul terme, l'ensemble des domaines psychologiques étudiés dans la littérature. Cet article a été publié en 2016, dans la revue *Critical Reviews in Oncology/Hematology* (Pépin, Cloutier-Bergeron, et al., 2016). L'Annexe C présente la version publiée de l'article.

Afin de poursuivre l'étude des facteurs prédisposant à la détresse émotionnelle, suite à la revue de littérature de la troisième étude, nous souhaitons étudier empiriquement l'association possible entre la dose cumulative des traitements de corticostéroïdes ainsi que la dose cumulative des traitements de radiothérapie et de chimiothérapie pour la LLA pédiatrique et la détresse émotionnelle. La quatrième étude (chapitre 5) est donc une étude empirique. Comme certaines études de la littérature ont rapporté des associations entre différents agents spécifiques de corticothérapie (dexaméthasone, prednisone) et de chimiothérapie (méthotrexate, vincristine, doxorubicine), nous avons décidé d'étudier les associations spécifiques possibles de la dose cumulative de ces différents agents thérapeutiques avec la détresse émotionnelle de survivants de LLA pédiatrique (Brinkman et al., 2016; Butler & Haser, 2006; Holmquist & Scott, 2002; Janzen & Spiegler, 2008; Kitamura et al., 2015; Merzoug, Toumi, Boukhris, Baudin, & Tahraoui, 2011; Schultz et al., 2007). Dans cette recherche, nous avons étudié les facteurs prédisposant à la détresse mixte (dépression et/ou anxiété), à la dépression et à l'anxiété. Cette étude constitue une étude exploratoire, visant à éclairer les résultats de la littérature actuelle. Cet article est en processus de soumission.

Chapitre 2

**How to interpret high levels of distress when using the
Distress Thermometer in the long-term follow-up clinic?**

A study with acute lymphoblastic leukemia (ALL)

survivors

How to interpret high levels of distress when using the Distress Thermometer in the long-term follow-up clinic? A study with acute lymphoblastic leukemia (ALL) survivors

Annie-Jade Pépin, Ph.D. candidate^{1,2}

Sarah Lippé, Ph.D.^{1,2}

Maja Krajinovic, M.D.^{1,2}

Caroline Laverdière, M.D.^{1,2}

Bruno Michon, M.D.³

Daniel Sinnett, Ph.D.^{1,2}

Serge Sultan, Ph.D.^{1,2}

¹ CHU Sainte-Justine, Montréal, Canada

² Université de Montréal, Department of Pediatrics, Montréal, Canada

³ CHUL Québec, Canada

Pépin, A.J., Lippé, S., Krajinovic, M., Laverdière, C., Michon, B., Sinnett, D., & Sultan, S. (2017). How to interpret high levels of distress when using the Distress Thermometer in the long-term follow-up clinic ? A study with acute lymphoblastic leukemia survivors. *Pediatric Hematology and Oncology*, 34(3), 131-135. doi: 10.1080/08880018.2017.1338805.

Acknowledgment

The authors would like to thank all the participants recruited for the study and the clinical research team of the Charles-Bruneau Cancer Care Center in Montreal.

Abstract

Although the detection ability of the *Distress Thermometer* (DT) has been frequently studied, we still do not know the kind of experience that makes us report higher scores on the DT. This study seeks to identify clinical domains (e.g., depression, anxiety) and individual symptoms associated with pediatric cancer survivors' rating on the DT. To do so we have used data collected in 84 children and adolescents (≤ 18 years old), and 120 adults (> 18 years old) who have been treated for pediatric leukemia and responded to self-report questionnaires as part of a research visit. Results from stepwise regressions show that for children and adolescents, a high score on the DT was associated with Negative Affect. For adults, high scores were associated with Anxiety, Negative Affect, and negatively correlated with Positive Affect. In conclusion, this study shows that DT scores are positively associated with negative symptoms but also negatively correlated with positive affects (adults only). The main emotional tone explaining DT ratings was that of anxiety. Interestingly, emotional domains (anxiety, depression, positive and negative affects) associated with the DT differ with age. Perhaps the word *distress* does not have the same meaning in adolescents as in adults.

Keywords: Pediatric cancer, survivors, emotional distress, anxiety, depression, affects.

Introduction

Survivors of pediatric cancer are at high risk for suffering from depressive and anxiety symptoms, behavioral problems and significant distress (Huang et al., 2013; Schultz et al., 2007). These repercussions affect children, adolescents and adults, who need to be assessed and referred for treatment if necessary. In Canada, following the acknowledgment of distress as the sixth vital sign, the *Direction Québécoise de Cancérologie* prescribes the use of a distress screening tool during treatment and in after care, both in adult and pediatric oncology (Direction de la lutte contre le cancer, 2011).

Among the detection tools of emotional distress routinely used in oncology, the DT is one of the most studied and most widely used, mostly in adults (Hoffman, Zevon, D'Arrigo, & Cecchini, 2004) but also in children (Patel et al., 2011). The DT is a single-item, pencil and paper self-report, which measures emotional distress over the past week, on a visual-analog scale from 0 (no distress) to 10 (extreme distress) (Hoffman et al., 2004; National Comprehensive Cancer Network, 2013). The DT is a rapid screening tool (fewer than two minutes to complete), simple to score and easy to interpret for health professionals (Mitchell, Baker-Glenn, Granger, & Symonds, 2010; National Comprehensive Cancer Network, 2013). Both versions of the DT have already been used with survivors with some success (Boyes, D'Este, Carey, Lecathelinais, & Girgis, 2013; Mitchell, 2007). Based on future research, the DT could be used in the long-term clinic to identify a risk of distress in survivors. With a cut-point of 3, this instrument showed a sensitivity of 77-88% and a specificity of 72-79% to detect cases of anxiety, depression and comorbid anxiety-depression, in cancer survivors (Boyes et al., 2013). The vast majority of studies to date focus on the ability to detect anxiety and depression

using clinical or subclinical thresholds (Mitchell, 2007). However, few studies have sought to highlight the psychological domains and symptoms associated with DT ratings, particularly following the treatment of pediatric cancer (Vodermaier, Linden, & Siu, 2009). The DT is a useful tool to detect clinical distress, but we do not know exactly which specific symptoms are associated with high scores of distress. Documenting concurrent validity of tools such as the DT is of primary importance as users are increasingly treating distress level as outcomes or predictors of clinical change, independently from their screening abilities (Bleich et al., 2016; Mejdahl, Mertz, Bidstrup, & Andersen, 2015).

The aims of this study were to: (1) identify specific symptoms and affects associated with DT scores in a sample of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) survivors and (2) compare these symptoms and affects according to age group: children and adolescents (≤ 18 years old) vs. adults (>18 years old).

Methods

Study design and sample

The sample includes 204 pediatric ALL survivors (47% men; 53% women; 41% \leq 18 years old), from the PETALE childhood ALL survivors' cohort, who were followed at the CHU Sainte-Justine (Montreal, N = 176) and CHUL (Quebec, N = 28), and treated since 1989 according to the Dana Farber Cancer Institute (DFCI) protocols, without recurrence. This cohort was recruited consecutively from February 2013 to May 2016. Children and adolescents (N = 84) had a mean age of 15 ± 2 years (8-18 years), and comprised 44 girls and 40 boys. Adults (N = 120) had a mean age of 26 ± 5 years (19-40 years), and comprised 64 women and 56 men. The two groups did not differ in age at diagnosis (6 ± 5 years) or in proportion of individuals with a high-risk status (52%). Fifty-seven percent of the sample had undergone radiation therapy, and there was no difference in radiotherapy between age groups who were both treated with DFCI protocols.

Measures and statistical analysis

As part of a research visit to identify early biomarkers of late effects, participants answered the following questionnaires. Children and adolescents: the *Beck Youth Inventories* (BYI), depression (20 items, $\alpha = 0.91$) and anxiety modules (20 items, $\alpha = 0.89$), the *Positive and Negative Affect Scale for Children* (PANAS-C), negative affects (15 items, $\alpha = 0.85$) and positive affects (15 items, $\alpha = 0.88$). Adults: *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II) (21 items $\alpha = 0.91$), *Beck Anxiety Inventory* (BAI) (21 items $\alpha = 0.90$), *Positive and Negative Affect Scale* (PANAS), positive affects (10 items $\alpha = 0.83$) and negative affects (10 items $\alpha = 0.81$). In order

to explore the associations between the score obtained on the DT and the validity measures, we conducted stepwise regression analyses (p inclusion-exclusion values = 0.05 - 0.10). Each age group was analyzed separately, where the DT was the dependent variable, and the items and scores on the measures of anxiety, depression, positive and negative affects were the independent variables.

Results

Psychological status of the sample

Among the children and adolescents, 11% (N = 9) reported high levels of anxiety (moderate or severe) and 8% (N = 7) displayed high levels of depression (moderate or severe). Thirty-three percent (N = 28) of children and adolescents had a DT score ≥ 3 , and 25% (N = 21) obtained a DT scores ≥ 4 . Among the adults, 8% (N = 10) reported moderate to severe symptoms of anxiety and 10% (N = 12) had moderate to severe symptoms of depression. Thirty-three percent (N = 39) had a DT score ≥ 3 , and 23% (N = 28) had a DT score ≥ 4 .

Symptoms and affects associated with the DT

When examining the associations between the DT scores and the overall scores on the scales, we found that the children and adolescents' scores were exclusively associated with the Negative Affect domain ($\beta = 0.523$, $p < 0.001$; $\Delta R^2 = 0.273$, $p < 0.001$). In adults, however, DT scores were associated with Anxiety ($\beta = 0.343$, $p = 0.001$; $\Delta R^2 = 0.291$, $p < 0.001$), Positive Affect ($\beta = -0.209$, $p = 0.008$; $\Delta R^2 = 0.045$, $p = 0.006$) and Negative Affect ($\beta = 0.210$, $p = 0.045$; $\Delta R^2 = 0.023$, $p = 0.045$), but not with Depression. In additional analyses, exposure to radiotherapy (0 = none; 1 = yes) and risk status (1 = SR; 2 = HR) were not significantly associated to DT scores or any depression or anxiety measures in both groups (data not shown). To identify emotions and symptoms that could explain these associations, we applied the same analysis to items of domains previously identified as being associated with the DT scores (*Figure 2*). In children and adolescents, being Sad and being Nervous were positively associated with the DT ratings. In adults, Fear of the worst happening, being Nervous, and being Scared

were positively associated with DT scores, while the positive affect of being Interested was negatively associated with DT scores.

Discussion

This study indicates that the DT rating in the children/adolescent and adult groups was associated primarily with the affective symptoms of anxiety (*being scared, being nervous*). As observed for other instruments, it is possible that the DT rating is more a reflection of emotions, mood and affects, rather than somatic or cognitive psychopathological symptoms of depression and anxiety (Sultan & Fisher, 2010). It is also noted that the depression domain was not associated with the thermometer rating in either of the two age groups, while positive affects explained a small part of scores in adults, beyond the effect of anxiety and negative affect. Thus, the anxious tone is more present than the depressive tone in the DT scores (*Figure 2*). One explanation is that emotional distress in our sample was more characterized by anxiety than depression. However, distress domain frequencies were comparable with normative groups. It is also possible that the dimensional DT score is more in line with the dimensional scores on anxiety, and less with the more categorical scores of the concept of depression (the distribution of depression was more skewed than anxiety, especially in adolescents).

When comparing the associations across age groups, we observe important differences. This could be due to emotional development, such as ways of expressing distress that are perhaps less typical or consistent in children and adolescents than in adults. An explanation would be that the instructions given to children and adolescents to rate the DT emphasized on certain emotions (*sadness, worry and anger*) to define distress, which could explain the associations observed here.

Study limits

Some factors limit the external validity of the results of our analyses. First, the sample is consecutive and not randomized, even though it represents almost 50% of all individuals treated for ALL in both centers. Second, despite the corrections of the significance levels adopted for the analyses of items, given the high number of independent variables, it is possible that the detected associations could be due to chance. Finally, it is important to note that these differences in associations do not mean that the DT is a better tool to detect clinical conditions of one domain rather than another as our goal was not to yield screening cut-points for the identification of conditions such as anxiety or depression.

Conclusion

Despite these limitations, our study suggests that affects probably have a significant influence on the DT scores (e.g., feeling nervous), and more so than cognitive and somatic symptoms (e.g., tremors, sleep problems, having trouble concentrating, etc.). The anxiety domain may have a more important role than the depression domain when scoring the thermometer. These findings may partly explain why it is difficult to identify positive cases for clinical conditions with this instrument (Recklitis, Blackmon, & Chang, 2016). The results may have important future applications in the long-term follow-up clinic. First, the use of the thermometer is supported especially if one wishes to evaluate anxiety in both age groups, and more so than depression. Second, the absence of distress on the thermometer could be interpreted as a sign of positive affectivity or well-being, but only in adults. These results are important if we have to use the DT as a traditional outcome measure and not just a screening tool (Bleich et al., 2016; Mejdahl et al., 2015). Future work should further investigate validity and sensitivity to change of this tool (Leclair, Carret, Samson, & Sultan, 2016).

References

- Bleich, C., Büscher, C., Melchior, H., Grochocka, A., Thorenz, A., Schulz, H., . . . Watzke, B. (2016). Effectiveness of case management as a cross-sectoral healthcare provision for women with breast cancer. *Psycho-Oncology*, n/a-n/a. doi:10.1002/pon.4139
- Boyes, A., D'Este, C., Carey, M., Lecathelinais, C., & Girgis, A. (2013). How does the Distress Thermometer compare to the Hospital Anxiety and Depression Scale for detecting possible cases of psychological morbidity among cancer survivors? *Supportive Care in Cancer*, 21(1), 119-127. doi:10.1007/s00520-012-1499-3
- Direction de la lutte contre le cancer. (2011). Rapport du comité d'oncologie psychosociale. Retrieved from <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2011/11-902-05F.pdf>
- Hoffman, B. M., Zevon, M. A., D'Arrigo, M. C., & Cecchini, T. B. (2004). Screening for distress in cancer patients: the NCCN rapid-screening measure. *Psychooncology*, 13(11), 792-799.
- Huang, I. C., Brinkman, T. M., Kenzik, K., Gurney, J. G., Ness, K. K., Lanctot, J., . . . Krull, K. R. (2013). Association Between the Prevalence of Symptoms and Health-Related Quality of Life in Adult Survivors of Childhood Cancer: A Report From the St Jude Lifetime Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology*, 31(33), 4242-4251. doi:10.1200/jco.2012.47.8867
- Leclair, T., Carret, A. S., Samson, Y., & Sultan, S. (2016). Stability and repeatability of the Distress Thermometer (DT) and the Edmonton Symptom Assessment System-Revised (ESAS-r) with parents of childhood cancer survivors. *PLoS ONE*, 11(7). doi:10.1371/journal.pone.0159773
- Mejdahl, M. K., Mertz, B. G., Bidstrup, P. E., & Andersen, K. G. (2015). Preoperative Distress Predicts Persistent Pain After Breast Cancer Treatment: A Prospective Cohort Study. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 13(8), 995-1003.
- Mitchell, A. J. (2007). Pooled results from 38 analyses of the accuracy of distress thermometer and other ultra-short methods of detecting cancer-related mood disorders. *Journal of Clinical Oncology*, 25(29), 4670-4681. doi:10.1200/jco.2006.10.0438
- Mitchell, A. J., Baker-Glenn, E. A., Granger, L., & Symonds, P. (2010). Can the distress thermometer be improved by additional mood domains? Part I. Initial validation of the emotion thermometers tool. *Psycho-Oncology*, 19(2), 125-133. doi:10.1002/pon.1523
- National Comprehensive Cancer Network. (2013). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Distress Management Version 2.2013.
- Patel, S. K., Mullins, W., Turk, A., Dekel, N., Kinjo, C., & Sato, J. K. (2011). Distress screening, rater agreement, and services in pediatric oncology. *Psycho-Oncology*, 20(12), 1324-1333. doi:10.1002/pon.1859
- Recklitis, C. J., Blackmon, J. E., & Chang, G. (2016). Screening young adult cancer survivors for distress with the Distress Thermometer: Comparisons with a structured clinical diagnostic interview. *Cancer*, 122(2), 296-303. doi:10.1002/cncr.29736
- Schultz, K. A. P., Ness, K. K., Whitton, J., Recklitis, C., Zebrack, B., Robison, L. L., . . . Mertens, A. C. (2007). Behavioral and social outcomes in adolescent survivors of

- childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *Journal of Clinical Oncology*, 25(24), 3649-3656. doi:10.1200/jco.2006.09.2486
- Sultan, S., & Fisher, L. (2010). Depression as a proxy of negative affect? A critical examination of the use of the CES-D in type 2 diabetes. *Revue Européenne de Psychologie Appliquée/European Review of Applied Psychology*, 60(2), 97-104. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.erap.2009.12.002
- Vodermaier, A., Linden, W., & Siu, C. (2009). Screening for Emotional Distress in Cancer Patients: A Systematic Review of Assessment Instruments. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(21), 1464-1488. doi:10.1093/jnci/djp336

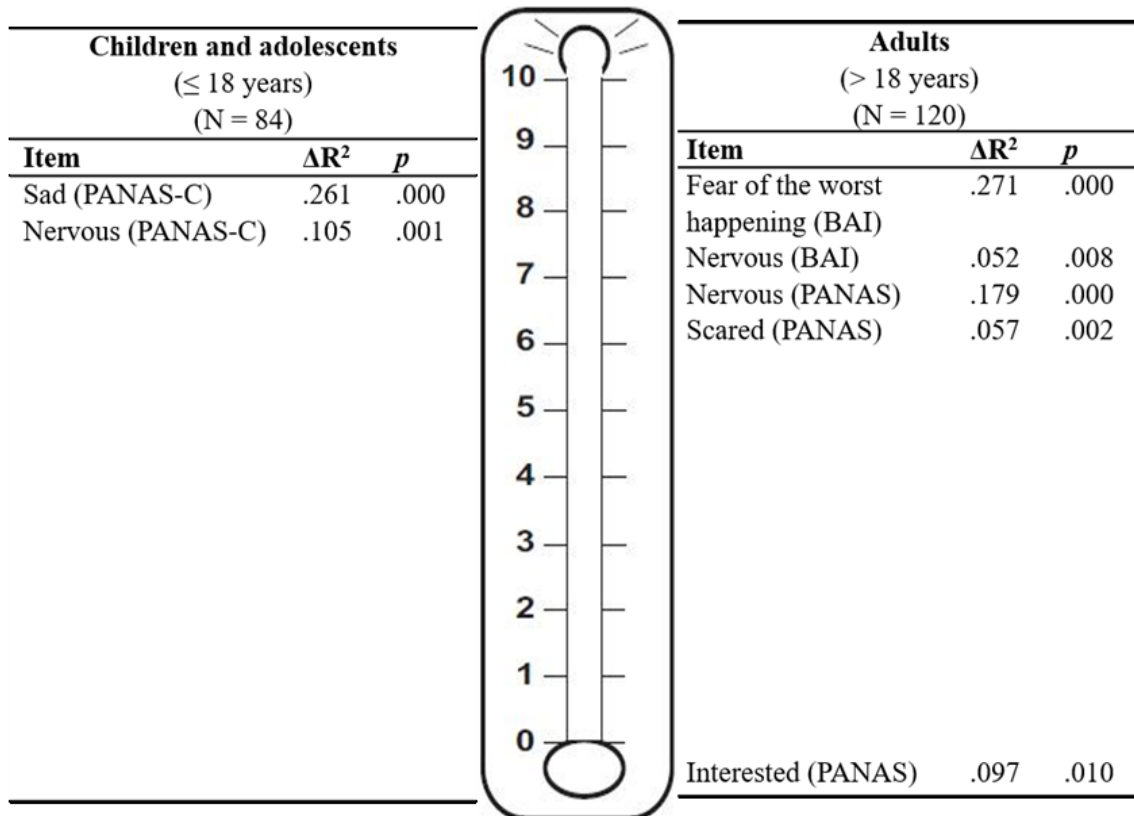


Figure 2. Specific depressive and anxiety symptoms and negative and positive affects associated with emotional distress measured with the Distress Thermometer (DT).

ΔR^2 values are semi-partial correlations for regression models explaining scores on the DT using anxiety and depressive symptoms, negative and positive affects as independent variables. Only significant results are displayed based on *p*-values corrected for multiple models ($\alpha = 0.05/4$ models = 0.0125). BAI, Beck Anxiety Inventory; PANAS, Positive Affect and Negative Affect Scale; PANAS-C, Positive Affect and Negative Affect Scale for Children.

Chapitre 3

Screening for distress in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) survivors: A systematic comparison of one-step and two-step strategies to minimize detection errors

Screening for distress in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) survivors: A systematic comparison of one-step and two-step strategies to minimize detection errors.

Annie-Jade Pépin, Ph.D. candidate^{1,2}

Sarah Lippé, Ph.D.^{1,2}

Simon Drouin, Ph.D.¹

Maja Krajinovic, M.D.^{1,3}

Caroline Laverdière, M.D.^{1,3}

Bruno Michon, M.D.⁴

Philippe Robaey, M.D., Ph.D.^{1,5,6}

Émélie Rondeau, M.Sc.¹

Daniel Sinnett, Ph.D.^{1,3}

Serge Sultan, Ph.D.^{1,2,3}

¹Sainte-Justine University Health Center (SJUHC), Montréal, Québec, Canada

²Department of Psychology, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada ³Department of Pediatrics, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

⁴Laval University Health Center (Laval UHC) Québec, Québec, Canada

⁵Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Ontario, Canada

⁶University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

This article will be submitted to *Pediatric Hematology and Oncology*.

Acknowledgments

The authors would like to thank all the participants recruited for the study and the clinical research team of the Charles-Bruneau Cancer Care Centre in Montreal. We would like to thank particularly Jennifer Aramideh and Kristopher Lamore for their precious help for the realization of this article.

Abstract

Background. Childhood cancer survivors should be routinely screened for psychological distress. However, existing screening tools promoted by cancer care national networks, such as the Distress Thermometer (DT) generates high rates of errors. The aim of this study is to help refining strategies of screening psychological distress in this population by exploring two-step methods combining the DT on step one with one question on step two.

Procedure. Data from 255 survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia aged 13 - 40 years were analyzed (38% 13 - 18 years, 62% 19+ years, 53% females). We used the DT on step one and the individual emotion items from the Pediatric Quality of Life Questionnaire (PedsQL) on step two, to detect distress, depression and anxiety as measured by standard instruments. We systematically compared sensibility, specificity, negative and positive predictive values, Youden index, clinical utility indices, in newly developed two-step strategies.

Results. The best two-step strategies to screen mixed anxious-depressive distress were $DT \geq 2$ on step one, with the item of Sadness on step two, and $DT \geq 2$ combined with the item of Concerns. Two-step strategies outperformed the DT alone on the correct identification of distressed survivors (ruling-in performances). However, two-step strategies did not outperform the DT used alone on the correct detection of no distressed survivors (ruling-out performances). Results were similar when predicting depression or anxiety alone.

Conclusion. Completing the DT with one single question on emotions from the PedsQL may minimize the number of participants falsely identified as distressed, which is particularly pertinent in resource-limited clinics.

Keywords: Screening, emotional distress, depression, anxiety, pediatric cancer, survivors.

Introduction

Large studies like the Childhood Cancer Survivors Study (CCSS) and the St-Jude Lifetime cohort (SJLT) have demonstrated that survivors were at higher risk of depression, anxiety, behavioural difficulties, distress, as well as post-traumatic symptoms, when compared to siblings (Gianinazzi et al., 2013; McDonnell et al., 2017; Michel, Rebholz, von der Weid, Bergstraesser, & Kuehni, 2010; Prasad et al., 2015; Schultz et al., 2007; Stuber et al., 2010; Zeltzer et al., 2009). Longitudinal follow-ups have also found that distress frequency evolves over time, with more than 10% of survivors experiencing significant increase in depression and in anxiety (Brinkman et al., 2013). The development of late effects seems to play a core role in the long-term psychological status of survivors (Brinkman et al., 2013; England et al., 2017; Huang et al., 2013; Oancea et al., 2014; Prasad et al., 2015). This emphasizes the necessary regular monitoring of psychological functioning in survivors (Howell et al., 2011). Where numbers of pediatric cancer survivors to be followed have increased dramatically, professionals are searching optimal ways to care for this growing vulnerable population and accurately identify emotional distress (Howell et al., 2011; Kazak et al., 2015; Kazak et al., 2017; Société Canadienne du Cancer, 2018; Ward, DeSantis, Robbins, Kohler, & Jemal, 2014).

Recent research suggested that distress is under evaluated and not optimally treated (Fann, Ell, & Sharpe, 2012; Gianinazzi et al., 2014; Kahalley et al., 2013; Selove, Kroll, Coppes, & Chang, 2012). A survey of 127 institutions of the Children Oncology Group (COG) reports that only 9% of the institutions used a validated published or standardized instrument to evaluate patients and their families' psychosocial states, and 67% used no standardized instruments (Selove et al., 2012). It has been found in recent recalls that participants of long-term follow-up

studies are often not evaluated for several years (Kahalley et al., 2013). Long term follow-up clinics are facing a major challenge regarding the optimal allocation of their limited resources for psychosocial assessment and services (Carlson & Bultz, 2004; Dieng, Cust, Kasparian, Mann, & Morton, 2016; Kazak et al., 2017; Mariotto et al., 2009). One of the approaches taken to overcome this problem is to use short strategies to screen individuals at-risk for psychological difficulties.

Several screening tools have been used with pediatric cancer survivors (Kazak et al., 2017; Kazak et al., 2012; Michel & Vetsch, 2015; Stanley, 2017). Among these, the Distress Thermometer (DT) is a very brief single-item self-report tool for identifying psychological distress on a 10-point scale (0 = no distress to 10 = extreme distress) (National Comprehensive Cancer Network, 2013, 2017; Patel et al., 2011; Recklitis, Blackmon, & Chang, 2016; Recklitis, Licht, Ford, Oeffinger, & Diller, 2007). The DT is now largely used in adult oncology, (Abrahams et al., 2016; Blenkiron, Brooks, Dearden, & McVey, 2014; Chambers, Zajdlewicz, Youlden, Holland, & Dunn, 2014; Howell et al., 2015; Lycke et al., 2017; Merport, Bober, Grose, & Recklitis, 2011; Mitchell, Meader, et al., 2012; Schellekens et al., 2016; Tonsing & Vungkhanching, 2018; Andrea Vodermaier, Wolfgang Linden, & Christopher Siu, 2009) and in pediatric survivors (Patel et al., 2011; Recklitis et al., 2016; Recklitis et al., 2007). It is one of the recommended tools for monitoring distress across cancer care centers in Quebec (Canada) (Rivest, Robitaille, & Joannette, 2017). Available data show that the DT has good accuracy to identify patients or survivors with no emotional distress or no depression (ruling-out properties), with high Negative Predictive Values (NPV) for emotional distress (NPV = 84%), depression (NPV = 93%), and anxiety (NPV = 80%), and reasonable Specificities (Sp) for emotional

distress (Sp = 66%), depression (Sp = 60%), and for anxiety (Sp = 57%) when a cut-point of $DT \geq 4$ is used (Mitchell, Baker-Glenn, Granger, & Symonds, 2010). This is consistent with cumulative evidence showing that this tool had good accuracy of a negative screen, comparable to longer tools (Mitchell, 2007).

However, a study by Mitchell (2007) suggested that an ultra-short screening tool may not be sufficient to warrant referral on its own, because of the high rate of false positives (FP) (Mitchell, 2007). To deal with this difficulty in settings where ultra-short tools are being considered, a second step will be needed in those who screen positively as possible cases (Boyes, D'Este, Carey, Lecathelinis, & Girgis, 2013; Graves et al., 2007; Mitchell, Meader, et al., 2012). These findings from adult cancer research should be interpreted in light of statistical assumptions on the effect of base rate on diagnostic indices (e.g. Positive Predictive Value or PPV and Negative Predictive Value or NPV) (Meehl & Rosen, 1955; Peat & Barton, 2005). In fact, one rule of test results is that when the base rate is low, a test is best used to rule-out a condition but not to rule it in (Peat & Barton, 2005; Streiner, 2003). Low base rates in populations screened for depression, anxiety, or mixed distress in previous research may be partly responsible for low Positive Predictive Value (PPV). Additional research has also made clear that when searching optimal trade-offs between ruling-in/ruling-out properties, a test works best when the prevalence is 50%. As a consequence, there are strong methodological arguments in favor of a sequential approach in identifying cases. The first step uses a test with a high sensitivity at a cut-point to ensure that very few cases are missed, even though this results in a large number of FP. The base rate of the condition in this subsequent screened sample is less to the ideal 50%. The second step must use a test with a high specificity and a cut-point

which discard the most FP to perform better (Streiner, 2003). So far, few studies have compared screening tools head to head for their ability to detect distress in cancer care yet, and no studies have done so in adults or children cancer survivors (Carlson, Waller, & Mitchell, 2012).

The objective of this study was to develop a simple strategy to detect significant mixed distress (depression and/or anxiety), depression and anxiety in survivors of pediatric cancer, based on a combination of widely used existing ultra-short tools and items. Specific objectives were: (1) To develop optimal detection strategies to identify cases with significant mixed distress, depression and anxiety. Based on previous research, we articulated two steps: (a) optimally rule-out survivors *without* distress, (b) in the remaining sub-sample, optimally rule-in survivors *with* distress; (2) to compare performances of these strategies with the use of the DT alone at pre-established cut-points.

Methods

Study design

This study consists in a systematic analysis of cross-sectional data collected by two Canadian treatment centers in leukemia survivors: the Sainte-Justine University Health Center (SJUHC, Montreal, N = 218) and the Laval University Health Center (CHUL, Quebec, N = 37). As part of cohort biomarkers follow-ups, we have been collecting detailed psychological description in survivors of pediatric ALL to describe their current status (Marcoux et al., 2017). The present study assessed alternative strategies to accurately identify cases of mixed distress (depression and/or anxiety), depression and anxiety. To optimize feasibility in the clinic, alternative strategies were composed of ultra-short tools with a maximum of two items. The first step of the strategy focused on optimizing ruling-out participants *without* mixed distress by minimizing the number of false negatives (FN) and maximizing the number of true negatives (TN), with maximizing Specificity and negative predictive value (NPV). The second step focused on optimally identifying survivors *with* significant distress by maximising true positives (TP), while continuing favorizing ruling-out and minimizing FN. In the second step, case-finding performances should be enhanced as the second step will address a sub-sample with a higher rate of TP (Mitchell, Meader, et al., 2012). Test strategies were compared on their ability to identify cases and non-cases on validated self-reported inventories.

Sample

The study sample includes 255 pediatric cancer survivors (N = 98; 38% adolescents, 13-18 years; N = 157; 62% adults >18 years; 47% males; 53% females) treated for childhood acute

lymphoblastic leukemia (ALL) with the Dana Farber Cancer Institute (DFCI) protocols since 1989, being at least 5 years from diagnostic with no recurrence. These childhood cancer survivors were recruited from the PETALE cohort and the PSY-ALL project, between February 2013 to May 2016. The sample of the present study represents about 56% (N = 255) of the total childhood ALL patients treated in the two centers at the recall date (*Figure 3*). Table 1 presents the sociodemographic and treatment characteristics of the sample.

Measures

We collected standard sociodemographic data with a self-report questionnaire. Clinical history was collected from the medical files. The psychosocial status was evaluated with standardized self-report instruments. Gold standards instruments used to evaluate mixed distress (depression and/or anxiety), depression and anxiety, were the *Brief Symptom Inventory-18* (BSI-18), administered for participants aged >18 years, (Derogatis & Melisaratos, 1983) and the *Beck Youth Inventory* depression and anxiety modules (BYI-AD), administered for participants aged ≤ 18 years (Beck, Beck, Jolly, & Steer, 2005). Reliability indices of the BSI-18 in this study were $\alpha = 0.79$ (depression, 6 items) and $\alpha = 0.79$ (anxiety, 6 items). The cut-point $T \geq 63$ was used to identify cases of mixed distress, depression and anxiety among adults >18 years, according to the BSI-18 manual (Derogatis & Melisaratos, 1983). The cut-point of $T \geq 60$ on the BYI-AD was used to identify cases of distress, depression and anxiety among adolescents ≤ 18 years. This cut-point refers to moderate to severe depression or anxiety on the BYI-AD (Beck et al., 2005). Reliability indices of the BYI were: $\alpha = 0.92$ for depression module (20 items), and $\alpha = 0.91$ for anxiety module (20 items).

The ruling-out test measure at step 1 was the *Distress Thermometer* (DT, and the version for youngsters: the Distress Rating Scales, DRS). The DT is a single-item, self-report, visual analogue scale with scores from 0 = no distress to 10 = extreme distress, to evaluate distress in the past week (National Comprehensive Cancer Network, 2003; Patel et al., 2011). For step 2, we used the five individual items from the emotional subscore of the *Pediatric Quality of Life Inventory Generic Scale 4.0* version (PedsQL 4.0, adolescent and adult versions). The items evaluate fear, sadness, anger, sleep and concerns issues (e.g. Sadness item: “I feel sad or blue”) (Varni, Burwinkle, Katz, Meeske, & Dickinson, 2002; Varni, Seid, & Kurtin, 2001). Each item is responded on a 0 - 4 scale (0 = never a problem, to 4 = almost always a problem). The PedsQL 4.0 had a good internal consistency reliability for the Total Scale Score ($\alpha = 0.88 - 0.89$) and for Psychosocial Health Summary Score ($\alpha = 0.80 - 0.87$), and adequate reliability for emotional subscale ($\alpha = 0.73 - 0.77$), among healthy children and adolescents (2-18 years) (Varni, Burwinkle, Seid, & Douglas Skarr, 2003; Varni et al., 2001). In our study, the reliability of the emotional subscale of the PedsQL 4.0, was good ($\alpha = 0.82$). In the analyses, positivity was considered as a score of 2 or more. The PedsQL was chosen for step 2 because it inquires specific complains, is available across ages and is routinely used with cancer survivors in cancer centers. In addition, its items are frequently available in databases, which will facilitate replication studies.

Analysis

For preliminary results, we used parametric (T Tests, F; eta-squared, η^2) and non-parametric tests (Chi-squared tests, χ^2 ; Cramér's V, ϕ_c) to evaluate the possible differences

among sex groups on sociodemographic, treatment and psychological variables, and the possible differences among age groups on sociodemographic, treatment and psychological measures.

For objective 1, we computed Sensitivity (Se), Specificity (Sp), Positive predictive value (PPV), Negative predictive value (NPV), Youden Index ($J = \text{sensitivity} + \text{specificity} - 1$), Clinical Utility Indices (CUI+ and CUI-) and their 95% confidence intervals (CIs) to detect mixed distress (depression and/or anxiety), depression, and anxiety on the BSI and BYI-AD (Mitchell, 2010, 2011; Mitchell, Waller, & Carlson, 2012; Peat & Barton, 2005; Streiner, 2003; Youden, 1950). For consistency across ages, mixed distress was defined as a presence of either depression, anxiety, or both. On step 1, we searched the most effective cut-point to detect distress, depression and anxiety on the DT, that is a cut-point maximizing specificity and NPV while minimizing cases of FN. The criteria of a maximum of $N = 2$ false negatives on step 1 guided the selection of the most effective cut-point of the DT. Test negatives from step 1 were removed for step 2 analyses in order to increase base rates (Mitchell, 2010; Streiner, 2003). Step 2 included a more balanced strategy to optimize case identification while not compromising too much on ruling-out properties. At step 2, we maximized Youden Index, which gives equal importance to positive and negative misclassified results (false positives and false negatives), with minimal levels of sensibility and specificity of 0.50 (Youden, 1950). Two-step strategies were then compared on their overall diagnostic performances as evaluated by Clinical Utility Indices (Mitchell, 2010, 2011; Mitchell, Waller, et al., 2012). The negative clinical utility index ($\text{CUI-} = \text{specificity} \times \text{NPV}$) was used to compare strategies on their rule-out ability, while positive clinical utility index ($\text{CUI+} = \text{sensitivity} \times \text{PPV}$) was used to assess rule-in ability.

For objective 2, the best two-step strategies selected were compared to the DT used alone (cut-points 4 and 5) on the CUI+ and the CUI- and their 95% CIs.

Results

Preliminary analysis

In the study sample, fifteen percent (15%; N = 38; 95% CI = 11-20%) of survivors reported significant levels of mixed anxious-depressive distress as measured on the BYI-AD, and on the BSI-18. Ten percent (10%; N = 26; 95% CI = 7-15%) reported significant levels on depression alone, and 9% (N = 24; 95% CI = 6-14%) had significant levels on anxiety alone. When looking into test measures, 33% (N = 83, 95% CI = 27-39%) had a DT score ≥ 3 , 23% (N = 58, 95% CI = 18-28%) had a DT score ≥ 4 , and 17% (N = 43, 95% CI = 13-22%) had a DT score ≥ 5 . On the PedsQL emotional items, we found significant levels on Fear 18% (N = 46; 95% CI = 14-23%), Sadness 33% (N = 84; 95% CI = 27-39%), Anger 33% (N = 84; 95% CI = 27-39%), Sleep 32% (N = 82; 95% CI = 27-38%), and Concerns 31% (N = 79; 95% CI = 26-37%) as indicated by a level of 2 (sometimes a problem) or more on individual items.

There is no difference related to the sex on sociodemographic or treatment's variables (non-significant results for T tests or chi-squared tests), except a small magnitude ($\phi_c = 0.17$) relation between sex and radiotherapy treatment ($\chi^2 = 7.44$; $p = 0.006$). There are middle effect sizes between age group (adolescents 13-18 / years adults > 18 years) on ALL risk status ($\chi^2 = 22.88$; $p = 0.000$; $\phi_c = 0.30$), and on radiotherapy treatment ($\chi^2 = 0.553$; $p = 0.000$; $\phi_c = 0.31$). There is no difference between sex or age groups on psychological measures (non-significant results for T tests or chi-squared tests).

Step 1 for mixed anxious-depressive distress

Figure 4 describes participants' responses on the DT according to their caseness status for mixed distress (depression and/or anxiety status). Two alternate cut-points were selected for step 1. With $DT \geq 1$, 36% of the sample could be ruled out with no error of false negatives (NPV = 100%). With $DT \geq 2$, 49% of the sample could be ruled out with 1 false negative error (NPV = 99.2%). Although $DT \geq 3$ ruled out 65% of the sample, it also falsely identified 5 participants as negatives (NPV = 97.1%), a figure we judged unacceptable for screening purposes. Consequently, only cut-points of 1 and 2 on the DT were considered in further analyses.

Step 2 for mixed anxious-depressive distress

On the subsample identified as positive following step 1, we explored diagnostic performances (Specificity, Sensitivity, Youden Index) of the five commonly available items from the PedsQL (*Figures 5 and 6*), which resulted in 10 exploratory configurations, i.e. two DT cut-points on step 1 x five PedsQL items on step 2. The best strategies should have the higher Youden Index and a reasonable balance of specificity and sensitivity, at best higher than 50%. On Step 2, two questions outperformed the others with specificity and sensitivity higher than 50% (63-82%) and Youden Index (J) approaching 0.50: Concerns (J = 0.49) and Sadness (J = 0.48).

Selection of the two-step strategies

When comparing the ten two-step strategies on their overall performances by means of their Clinical Utility Indices (CUIs), two strategies appeared to outperform the others: (1) $DT \geq$

2 combined with Concerns (CUI- = 0.81; CUI+ = 0.37) and (2) DT \geq 2 combined with Sadness (CUI- = 0.81; CUI+ = 0.37) (*Figures 5 and 6*).

Comparison of the newly developed two-step strategies with the DT alone

We compared the two selected two-step strategies (Strategy 1: DT \geq 2 combined with Concerns; Strategy 2: DT \geq 2 combined with Sadness) with the one-step strategy using the DT alone at most popular cut-points of 4 and 5 (Table 2). When considering ruling-out abilities, both selected strategies had significantly lower ruling-out ability than the DT \geq 5 alone (non-overlapping 95% CIs), and no significant differences ruling-out ability than the DT \geq 4. Interestingly the two-step strategies had significant higher ruling-in abilities than both DT \geq 4 and DT \geq 5.

Extension of results to the detection of depression and anxiety

We applied the same procedures to the detection of depression (Table 2, and *Figures 7 and 8*) and anxiety separately (Table 2, and *Figures 9 and 10*). For depression, the best two-steps strategies were: (1) DT \geq 3 combined with Sadness and (2) DT \geq 2 combined with Sadness. Strategy 1 had significantly higher ruling-out and ruling-in performances than the DT \geq 4 alone, and only significantly higher ruling-in performance than the DT \geq 5. Strategy 2 had significantly lower ruling-out ability than the DT \geq 5 alone, no significant differences in ruling-out ability than the DT \geq 4, and no significant differences in ruling-in ability than the DT \geq 4 and DT \geq 5.

For anxiety, the best two-step strategies were (1) DT \geq 2 combined with Concerns and (2) DT \geq 1 combined with Concerns. Strategy 1 had no significant difference in ruling-out performance than the DT \geq 4, and a lower ruling-out performance than the DT \geq 5. Strategy 1

had a significant higher ruling-in performance than the $DT \geq 4$ and $DT \geq 5$. Strategy 2 had no significant difference on ruling-out ability of the $DT \geq 4$, and had a significantly lower ruling-out ability than the $DT \geq 5$. Strategy 2 outperformed significantly ruling-in ability of the $DT \geq 4$ and $DT \geq 5$.

Discussion

The objectives of this study were to identify a two-step strategy to detect mixed distress, depression and anxiety, and compare its efficacy with the DT used alone. When systematically comparing strategies face-to-face on their detection abilities, we found that combining a ruling-out step with a $DT \geq 1$ or $DT \geq 2$, with a ruling-in step involving two emotional questions from the PedsQL (Sadness or Concerns) generally outperformed the use of the DT alone, specifically when using the cut-point $DT \geq 4$. Notably, two-step strategies were significantly better at detecting cases at-risk of mixed distress, depression and anxiety. Yet, two-step strategies yielded similar ruling-out performances as the established cut-point of a $DT \geq 4$.

These results suggest that two-step strategies composed of ultra-short items may significantly improve the identification of positive cases of distress, depression or anxiety over the usual one-step strategy recommended by national consortia (Howell et al., 2011; Howell et al., 2015; National Comprehensive Cancer Network, 2017; Rivest et al., 2017). In our sample, the strategy combining the $DT \geq 2$ with the Concerns item identified correctly 30 (12%; true positives) participants on the total 225 with mixed distress, compared with 27 (11%) participants with distress correctly identified when using the $DT \geq 4$ alone, and only 23 (9%) participants correctly identified with the $DT \geq 5$ used alone. This pattern was observed for most two-step strategies tested. These developed two-step strategies yield lower false positive rates than the DT used alone. Importantly, this gain was not made at the expense of false negatives. In our group, strategies 1 ($DT \geq 2$ combined with Concerns) and 2 ($DT \geq 2$ combined with Sadness) erroneously identified 8 (3%; false negatives) cases of distress as negatives whereas the figures were higher for the DT alone: 11 (4%) of false negatives for $DT \geq 4$, and 15 (6%) of false

negatives for $DT \geq 5$. These results mean that if we were using the DT alone for screening and reference, 3-7 additional participants would have missed the opportunity of further evaluation and follow-up.

The results confirm the low ruling-in accuracy (correctly identify positive cases) of the ultra-short screening tools like the DT used alone to detect distress, depression or anxiety (Martínez, Andreu, Galdón, & Ibáñez, 2015; Merport et al., 2011; Mitchell, 2007; Mitchell et al., 2010; Recklitis et al., 2016; Recklitis et al., 2007). Indeed, ultra-short screening tools have been recognized for their high ruling-out performances (Merport et al., 2011; Mitchell, 2007; Recklitis et al., 2016; Recklitis et al., 2007; A. Vodermaier, W. Linden, & C. Siu, 2009). When using a low cut-point, the ruling-out performances (correctly identify negative cases) of the DT were almost perfect, but if used alone it would have been at the expense of a very high rate of false positives (False Discovery Rate or $FDR = 1 - PPV$; for $DT \geq 1$: $FDR = 0.77$, and for $DT \geq 2$: $FDR = 0.71$). Such rates are not acceptable in practice, as they would induce important workload on the follow-up clinic. The interest of two-step strategies was well exemplified here, where the specific symptomatic or emotional items help reduce seriously these errors.

The results of the current study have important implications for screening psychological distress in the long-term follow-up clinic. First, the better capacity of a two-step screening strategy to identify true positives (as compared to a one-step strategy) could facilitate the effectiveness of the identification, the reference and the treatment of psychologically distressed survivors who would most need and benefit for a psychological service. Second, by minimizing the number of false negatives in screening, we may well minimize the number of misidentified and untreated distressed patients. Given the overload of most oncology clinics, the well

described lack of resources and time constraints (Kazak et al., 2017; Michel & Vetsch, 2015; Mitchell, Kaar, Coggan, & Herdman, 2008), the efficacy of screening tools to identify patients with distress could also reduce the costs in time, staff and services, when unnecessary providing false positive patients with a high intensity evaluation and follow-up.

The time necessary to fill out the screen is also an important criteria in selecting tools (Kazak et al., 2017; Michel & Vetsch, 2015). Previous research has shown that ultra-short screening tools need to take fewer than 5 minutes (Mitchell, 2007; Mitchell, Waller, et al., 2012). The DT is identified as one of the most used brief screening tools in oncology (Kazak et al., 2012; Mitchell, 2007). The addition of one emotional item from the PedsQL in our study respects the recommendation to use one, two or three simple questions for an optimum screening (Mitchell et al., 2008). It could be interesting to pursue the development of screening strategies, with three-step strategies. For example, three-step strategy could combine the DT and two simple emotion questions of the PedsQL.

Importantly, the terms used in the PedsQL emotional question evaluate more precise targets such as sadness and concerns, which are symptoms of depression and anxiety, as compared to the term "distress" used in the DT, which is a general term (Mitchell et al., 2010). This results into a gain in accuracy that improves the ruling-in performances of the screening strategy. These results are very consistent with the suggestion of Mitchell and colleagues (2010), to add mood domains thermometers (anxiety, depression and anger thermometers) to the DT to improve its efficacy, without increasing respondents 'burden (Mitchell et al., 2010). In terms of feasibility, the PedsQL questionnaire is widely used in research and practice in oncology clinics to evaluate Quality of Life (Canning, Bunton, & Talbot Robinson, 2014; Halvorsen et al., 2017;

Kunin-Batson, Kadan-Lottick, & Neglia, 2014; Varni et al., 2002). This makes the individual emotional items widely available for research and replication studies. Moreover, these items closely resemble those of the ESAS/ESAS-r (Bruera, Kuehn, Miller, Selmsler, & Macmillan, 1991; Watanabe et al., 2011). As a consequence, it is probable that the improvement noted here in false negative and false positive rates could extend to other instruments sponsored by national consortia when used in the second step (Howell et al., 2011; Howell et al., 2015; Rivest et al., 2017). More research is needed to confirm this idea.

Study limits

We must acknowledge the limitations of this study. First, the sample was limited to childhood acute lymphoblastic leukemia survivors aged between 13-40 years. Therefore, results could not be generalized to other populations of cancer survivors or young children and elderly. Future research should expand the results to other groups. Second, the gold standards used to evaluate distress, depression and anxiety were deducted from self-report rating scales. Although these tools are validated and widely used to identify distress, depression, anxiety, their accuracy is lower than a structured diagnostic interview. Unfortunately calling on interviews is long and time-consuming and we could not use this data collection method here. So, positive cases of distress, depression and anxiety identified in the current study should be interpreted with caution and not as clear-cut assessment of psychiatric diagnoses. Finally, the developments made here should be followed by validation studies on an independent sample to ascertain the predictive validity of strategies combining the DT with emotional items.

Conclusion

In conclusion, when combining the DT with individual emotional items to detect distress, depression, and anxiety in 255 pediatric cancer survivors, we showed improved performances over the DT alone, specifically in the accuracy of the detection of true positives. With the growing population of survivors, long-term follow-up clinics need to allocate their resources to most vulnerable subgroups. Screening technologies, such as the one exemplified here, helps identify appropriate targets. Future research taking place in the follow-up clinic should confirm the interest of combining the DT to rule-out true negatives as a preliminary step, with emotional questions to improve the identification of true positives in a subsequent step.

References

- Abrahams, H. J. G., Gielissen, M. F. M., de Lugt, M., Kleijer, E. F. W., Roos, W. K., Balk, E., . . . Knoop, H. (2016). The Distress Thermometer for screening for severe fatigue in newly diagnosed breast and colorectal cancer patients. *Psycho-Oncology*, *26*(5), 693-697. doi:10.1002/pon.4208
- Beck, J. S., Beck, A. T., Jolly, J. B., & Steer, R. (2005). *The Beck Youth Inventories for Children and Adolescents (BYI-2)* (2nd ed.). San Antonio, Texas: Pearson.
- Blenkiron, P., Brooks, A., Dearden, R., & McVey, J. (2014). Use of the distress thermometer to evaluate symptoms, outcome and satisfaction in a specialist psycho-oncology service. *General Hospital Psychiatry*, *36*, 607-612. doi:10.1016/j.genhosppsych.2014.06.003
- Boyes, A., D'Este, C., Carey, M., Lecathelinais, C., & Girgis, A. (2013). How does the Distress Thermometer compare to the Hospital Anxiety and Depression Scale for detecting possible cases of psychological morbidity among cancer survivors? *Supportive Care in Cancer*, *21*(1), 119-127. doi:10.1007/s00520-012-1499-3
- Brinkman, T. M., Zhu, L., Zeltzer, L. K., Recklitis, C. J., Kimberg, C., Zhang, N., . . . Krull, K. R. (2013). Longitudinal patterns of psychological distress in adult survivors of childhood cancer. *Br J Cancer*, *109*(5), 1373-1381. doi:10.1038/bjc.2013.428
- Bruera, E., Kuehn, N., Miller, M., Selmsler, P., & Macmillan, K. (1991). The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *Journal of Palliative Care*, *7*(2), 6-9.
- Canning, S., Bunton, P., & Talbot Robinson, L. (2014). Psychological, demographic, illness and treatment risk factors for emotional distress amongst paediatric oncology patients prior to reaching 5-year survivorship status. *Psycho-Oncology*, *23*(11), 1283-1291. doi:10.1002/pon.3563
- Carlson, L. E., & Bultz, B. D. (2004). Efficacy and medical cost offset of psychosocial interventions in cancer care: Making the case for economic analyses. *Psycho-Oncology*, *13*(12), 837-849. doi:10.1002/pon.832
- Carlson, L. E., Waller, A., & Mitchell, A. J. (2012). Screening for Distress and Unmet Needs in Patients With Cancer: Review and Recommendations. *Journal of Clinical Oncology*, *30*(11), 1160-1177. doi:10.1200/jco.2011.39.5509
- Chambers, S. K., Zajdlewicz, L., Youlden, D. R., Holland, J. C., & Dunn, J. (2014). The validity of the distress thermometer in prostate cancer populations. *Psycho-Oncology*, *23*(2), 195-203. doi:10.1002/pon.3391
- Derogatis, L. R., & Melisaratos, N. (1983). The Brief Symptom Inventory- An introductory report. *Psychological Medicine*, *13*(3), 595-605.
- Dieng, M., Cust, A. E., Kasparian, N. A., Mann, G. J., & Morton, R. L. (2016). Economic evaluations of psychosocial interventions in cancer: A systematic review. *Psycho-Oncology*, *25*(12), 1380-1392. doi:10.1002/pon.4075
- England, J., Drouin, S., Beaulieu, P., St-Onge, P., Krajcinovic, M., Laverdière, C., . . . Sinnett, D. (2017). Genomic determinants of long-term cardiometabolic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *BMC Cancer*, *17*, 751-765. doi:10.1186/s12885-017-3722-6

- Fann, J. R., Ell, K., & Sharpe, M. (2012). Integrating Psychosocial Care Into Cancer Services. *Journal of Clinical Oncology*, 30(11), 1178-1186. doi:10.1200/jco.2011.39.7398
- Gianinazzi, M. E., Corina, C., Rueegg, C. S., von der Weid, N. X., Niggli, F. N., Kuehni, C. E., & Michel, G. (2014). Mental health-care utilization in survivors of childhood cancer and siblings: the Swiss childhood cancer survivor study. *Support Care Cancer*, 22, 339-349. doi:10.1007/s00520-013-1976-3
- Gianinazzi, M. E., Rueegg, C. S., Wengenroth, L., Bergstraesser, E., Rischewski, J., Ammann, R. A., . . . Spog. (2013). Adolescent survivors of childhood cancer: are they vulnerable for psychological distress? *Psycho-Oncology*, 22(9), 2051-2058. doi:10.1002/pon.3249
- Graves, K. D., Arnold, S. M., Love, C. L., Kirsh, K. L., Moore, P. G., & Passik, S. D. (2007). Distress screening in a multidisciplinary lung cancer clinic: Prevalence and predictors of clinically significant distress. *Lung Cancer*, 55(2), 215-224. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2006.10.001
- Halvorsen, J. F., Sund, A. M., Zeltzer, L., Ådnanes, M., Jensberg, H., Eikemo, T. A., . . . Reinfjell, T. (2017). Health-related quality of life and psychological distress in young adult survivors of childhood cancer and their association with treatment, education, and demographic factors. *Quality of Life Research*. doi:10.1007/s11136-017-1716-0
- Howell, D., Hack, T. F., Oliver, T. K., Chulak, T., Mayo, S., Aubin, M., . . . Tompson, M. (2011). *A Pan-Canadian Practice Guideline Pan-Canadian Guidance on Organization and Structure of Survivorship Services and Psychosocial-Supportive Care Best Practices for Adult Cancer Survivors*. Toronto: Canadian Partnership Against Cancer (Cancer Journey Action Group) and The Cancer Association of Psychosocial Oncology.
- Howell, D., Keshavarz, H., Esplen, M. J., Hack, T. F., Hamel, M., Howes, J., . . . Ali, M. (2015). *Pan-Canadian Practice Guideline: Screening, assessment and management of psychosocial distress, depression and anxiety in adults with cancer*. Toronto: Canadian Partnership Against Cancer and the Canadian Association of Psychosocial Oncology.
- Huang, I. C., Brinkman, T. M., Kenzik, K., Gurney, J. G., Ness, K. K., Lanctot, J., . . . Krull, K. R. (2013). Association Between the Prevalence of Symptoms and Health-Related Quality of Life in Adult Survivors of Childhood Cancer: A Report From the St Jude Lifetime Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology*, 31(33), 4242-4251. doi:10.1200/jco.2012.47.8867
- Kahalley, L. S., Wilson, S. J., Tyc, V. L., Conklin, H. M., Hudson, M. M., Wu, S., . . . Hinds, P. S. (2013). Are the psychological needs of adolescent survivors of pediatric cancer adequately identified and treated? *Psycho-Oncology*, 22(2), 447-458. doi:10.1002/pon.3021
- Kazak, A. E., Abrams, A. N., Banks, J., Christofferson, J., DiDonato, S., Grootenhuis, M. A., . . . Kupst, M. J. (2015). Psychosocial Assessment as a Standard of Care in Pediatric Cancer. *Pediatric Blood & Cancer*, 62, 426-459. doi:10.1002/pbc.25730
- Kazak, A. E., Barakat, L. P., Askins, M. A., McCafferty, M., Lattomus, A., Ruppe, N., & Deatrick, J. (2017). Provider perspectives on the implementation of psychosocial risk screening in pediatric cancer. *Journal of Pediatric Psychology*, 42(6), 700-710. doi:10.1093/jpepsy/jsw/110

- Kazak, A. E., Brier, M., Alderfer, M. A., Reilly, A., Fooks Parker, S., Rogerwick, S., . . . Barakat, L. P. (2012). Screening for psychosocial risk in pediatric cancer. *Pediatric Blood & Cancer*, *59*(5), 822-827. doi:10.1002/pbc.24166
- Kunin-Batson, A., Kadan-Lottick, N., & Neglia, J. P. (2014). The contribution of neurocognitive functioning to quality of life after childhood acute lymphoblastic leukemia. *Psycho-Oncology*, *23*(6), 692-699. doi:10.1002/pon.3470
- Lycke, M., Lefebvre, T., Pottel, L., Pottel, H., Ketelaars, L., Stellamans, K., . . . Debruyne, P. R. (2017). The distress thermometer predicts subjective, but not objective, cognitive complaints six months after treatment initiation in cancer patients. *Journal of Psychosocial Oncology*, *35*(6), 741-757. doi:10.1080/07347332.2017.1365798
- Marcoux, S., Drouin, S., Laverdière, C., Alos, N., Andelfinger, G. U., Bertout, L., . . . Sinnet, D. (2017). The PETALE study: Late adverse effects and biomarkers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Pediatric Blood & Cancer*, *64*(e26361). doi:https://doi.org/10.1002/pbc.26361
- Mariotto, A. B., Rowland, J. H., Yabroff, R., Scoppa, S., Hachey, M., Ries, L., & Feuer, E. J. (2009). Long-term survivors of childhood cancers in the United States. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*, *18*(4), 1033-1040.
- Martínez, P., Andreu, Y., Galdón, M. J., & Ibáñez, E. (2015). Improving the Diagnostic Accuracy of the Distress Thermometer: A Potential Role for the Impact Thermometer. *Journal of Pain and Symptom Management*, *50*(1), 124-129. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.02.004
- McDonnell, G. A., Salley, C. G., Barnett, M., DeRosa, A. P., Werk, R. S., Hourani, A., . . . Ford, J. S. (2017). Anxiety Among Adolescent Survivors of Pediatric Cancer. *Journal of Adolescent Health*, *61*(4), 409-423. doi:https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2017.04.004
- Meehl, P. E., & Rosen, A. (1955). Antecedent probability and the efficiency of psychometric signs, patterns, or cutting scores. *Psychological Bulletin*, *52*(3), 194-216. doi:10.1037/h0048070
- Merport, A., Bober, S. L., Grose, A., & Recklitis, C. J. (2011). Can the distress thermometer (DT) identify significant psychological distress in long-term cancer survivors?: a comparison with the Brief Symptom Inventory-18 (BSI-18). *Supportive Care in Cancer*, *20*(1), 195-198. doi:10.1007/s00520-011-1269-7
- Michel, G., Rebholz, C. E., von der Weid, N. X., Bergstraesser, E., & Kuehni, C. E. (2010). Psychological Distress in Adult Survivors of Childhood Cancer: The Swiss Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*, *28*(10), 1740-1748. doi:10.1200/jco.2009.23.4534
- Michel, G., & Vetsch, J. (2015). Screening for psychological late effects in childhood, adolescent and young adult cancer survivors: a systematic review. *Curr Opin Oncol.*, *27*(4), 297-305. doi:10.1096/CCO.000000000000196
- Mitchell, A. J. (2007). Pooled results from 38 analyses of the accuracy of distress thermometer and other ultra-short methods of detecting cancer-related mood disorders. *Journal of Clinical Oncology*, *25*(29), 4670-4681. doi:10.1200/jco.2006.10.0438

- Mitchell, A. J. (2010). How do we know when a screening test is clinically useful? In A. J. Mitchell & J. C. Coyne (Eds.), *Screening for depression in clinical practice: An evidence-based guide* (pp. 99-112). New York: Oxford University Press.
- Mitchell, A. J. (2011). Sensitivity x PPV is a recognized test called the clinical utility index (CUI+). *European Journal of Epidemiol*, *26*, 251-252. doi:10.1007/s10654-011-9561-x
- Mitchell, A. J., Baker-Glenn, E. A., Granger, L., & Symonds, P. (2010). Can the distress thermometer be improved by additional mood domains? Part I. Initial validation of the emotion thermometers tool. *Psycho-Oncology*, *19*(2), 125-133. doi:10.1002/pon.1523
- Mitchell, A. J., Kaar, S., Coggan, C., & Herdman, J. (2008). Acceptability of common screening methods used to detect distress and related mood disorders—preferences of cancer specialists and non-specialists. *Psycho-Oncology*, *17*(3), 226-236. doi:10.1002/pon.1228
- Mitchell, A. J., Meader, N., Davies, E., Clover, K., Carter, G. L., Loscalzo, M. J., . . . Zabora, J. (2012). Meta-analysis of screening and case finding tools for depression in cancer: Evidence based recommendations for clinical practice on behalf of the Depression in Cancer Care consensus group. *Journal of Affective Disorders*, *140*(2), 149-160. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2011.12.043
- Mitchell, A. J., Waller, A., & Carlson, L. E. (2012). Implementing a screening programme for distress in cancer settings: science and practice. *Psicooncologia*, *9*(2-3), 259-275. doi:10.5209/rev_PSIC.2013.v9.n2-3.40896
- National Comprehensive Cancer Network. (2003). Distress management. Clinical practice guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, *1*(3), 344-374.
- National Comprehensive Cancer Network. (2013). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Distress Management Version 2.2013.
- National Comprehensive Cancer Network. (2017). *National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Patients: Distress, Version 1.2017*. United States, Washington: National Comprehensive Network, Inc.
- Oancea, S. C., Brinkman, T. M., Ness, K. K., Krull, K. R., Smith, W. A., Srivastava, D. K., . . . Gurney, J. G. (2014). Emotional distress among adult survivors of childhood cancer. *Journal of Cancer Survivorship*, *8*(2), 293-303. doi:10.1007/s11764-013-0336-0
- Patel, S. K., Mullins, W., Turk, A., Dekel, N., Kinjo, C., & Sato, J. K. (2011). Distress screening, rater agreement, and services in pediatric oncology. *Psycho-Oncology*, *20*(12), 1324-1333. doi:10.1002/pon.1859
- Peat, J., & Barton, B. (2005). *Medical statistics: A guide to data analysis and critical appraisal*. United States: Blackwell Publishing.
- Prasad, P. K., Hardy, K. K., Zhang, N., Edelstein, K., Srivastava, D., Zeltzer, L., . . . Krull, K. (2015). Psychosocial and Neurocognitive Outcomes in Adult Survivors of Adolescent and Early Young Adult Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*, *33*(23), 2545-2552. doi:10.1200/jco.2014.57.7528
- Recklitis, C. J., Blackmon, J. E., & Chang, G. (2016). Screening young adult cancer survivors for distress with the Distress Thermometer: Comparisons with a structured clinical diagnostic interview. *Cancer*, *122*(2), 296-303. doi:10.1002/cncr.29736

- Recklitis, C. J., Licht, I., Ford, J., Oeffinger, K., & Diller, L. (2007). Screening adult survivors of childhood cancer with the distress thermometer: A comparison with the SCL-90-R. *Psycho-Oncology*, *16*(11), 1046-1049. doi:10.1002/pon.1212
- Rivest, J., Robitaille, M., & Joannette, S. (2017). *La détresse des personnes atteintes de cancer: un incontournable dans les soins. Recommandations de Comité ad hoc sur la détection de la détresse du Comité national des cogestionnaires de la Direction générale de cancérologie*. Québec, QC: Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux.
- Schellekens, M. P. J., van den Hurk, D. G. M., Prins, J. B., Molema, J., van der Drift, M. A., & Speckens, A. E. M. (2016). The suitability of the Hospital Anxiety and Depression Scale, Distress Thermometer and other instruments to screen for psychiatric disorders in both lung cancer patients and their partners. *Journal of Affective Disorders*, *203*, 176-183. doi:10.1016/j.jad.2016.05.044
- Schultz, K. A. P., Ness, K. K., Whitton, J., Recklitis, C., Zebrack, B., Robison, L. L., . . . Mertens, A. C. (2007). Behavioral and social outcomes in adolescent survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *Journal of Clinical Oncology*, *25*(24), 3649-3656. doi:10.1200/jco.2006.09.2486
- Selove, R., Kroll, T., Coppes, M., & Chang, Y. (2012). Psychosocial services in the first 30 days after diagnosis: Results of a web-based survey of Children's Oncology Group (COG) Member Institutions. *Pediatric Blood & Cancer*, *58*, 435-440. doi:10.1002/pbc.23235
- Société Canadienne du Cancer. (2018). Statistiques sur le cancer chez l'enfant. Retrieved from <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/childhood-cancer-statistics/?region=qc>
- Stanley, M. L. (2017). *Barriers and facilitations to implementing psychosocial distress assessments in the pediatric oncology setting*. (Ph.D.), University of North Carolina, United States. Retrieved from <https://search.proquest.com/docview/1917496891?accountid=12543> (10256965)
- Streiner, D. L. (2003). Diagnosing Tests: Using and Misusing Diagnostic and Screening Tests. *Journal of Personality Assessment*, *81*(3), 209-219. doi:10.1207/S15327752JPA8103_03
- Stuber, M. L., Meeske, K. A., Krull, K. R., Leisenring, W., Stratton, K., Kazak, A. E., . . . Zeltzer, L. K. (2010). Prevalence and Predictors of Posttraumatic Stress Disorder in Adult Survivors of Childhood Cancer. *Pediatrics*, *125*(5), 1124-1134. doi:10.1542/peds.2009-2308
- Tonsing, K. N., & Vungkhanching, M. (2018). Assessing psychological distress in cancer patients: The use of distress thermometer in an outpatient cancer/hematology treatment center. *Social Work in Health Care*, *57*(2), 126-136. doi:10.1080/00981389.2017.1402844
- Varni, J. W., Burwinkle, T. M., Katz, E. R., Meeske, K., & Dickinson, P. (2002). The PedsQL (TM) in pediatric cancer - Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory (TM) Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module. *Cancer*, *94*(7), 2090-2106. doi:10.1002/cncr.10427
- Varni, J. W., Burwinkle, T. M., Seid, M., & Douglas Skarr, M. D. (2003). The PedsQL TM 4.0 as a Pediatric Population Health Measure: Feasibility, Reliability, and Validity.

- Ambulatory Pediatrics*, 3(6), 329-341. doi:10.1367/1539-4409(2003)003<0329:TPAAPP>2.0.CO;2
- Varni, J. W., Seid, M., & Kurtin, P. S. (2001). PedsQL (TM) 4.0: Reliability and validity of the pediatric quality of life Inventory (TM) Version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Medical Care*, 39(8), 800-812. doi:10.1097/00005650-200108000-00006
- Vodermaier, A., Linden, W., & Siu, C. (2009). Screening for Emotional Distress in Cancer Patients: A Systematic Review of Assessment Instruments. *Journal of the National Cancer Institute*. doi:10.1093/jnci/djp336
- Vodermaier, A., Linden, W., & Siu, C. (2009). Screening for Emotional Distress in Cancer Patients: A Systematic Review of Assessment Instruments. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(21), 1464-1488. doi:10.1093/jnci/djp336
- Ward, E., DeSantis, C., Robbins, A., Kohler, B., & Jemal, A. (2014). Childhood and adolescent cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 64(2), 83-103.
- Watanabe, S., Nekolaichuk, C., Beaumont, C., Johnson, L., Myers, J., & Strasser, F. (2011). A multicenter study comparing two numerical versions of the Edmonton Symptom Assessment System in palliative care patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 41(2), 456-468. doi:10.1016/j.jpainsymman.2010.04.020
- Youden, J. W. (1950). Index for rating diagnostic tests. *Cancer*, 3(1), 32-35. doi:10.1002/1097-0142(1950)3:1<32::AID-CNCR2820030106>3.0.CO;2-3.
- Zeltzer, L. K., Recklitis, C., Buchbinder, D., Zebrack, B., Casillas, J., Tsao, J. C. I., . . . Krull, K. (2009). Psychological Status in Childhood Cancer Survivors: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*, 27(14), 2396-2404. doi:10.1200/jco.2008.21.1433

Table 1

Sociodemographic and treatment characteristics of 255 survivors of childhood ALL

Participants' characteristics	Adolescents (13-18 years) N=98 (38.4%) M (SD) or N (%)	Adults (19+ years) N=157 (61.6%) M (SD) or N (%)	Total sample N=255 M (SD) or N (%)
Sex			
Male	49 (50.0)	71 (45.2)	120 (47.1)
Female	49 (50.0)	86 (54.8)	135 (52.9)
Treatment site			
Sainte-Justine UHC	84 (85.7)	134 (85.4)	218 (85.5)
Quebec UHC Laval	14 (14.3)	23 (14.6)	37 (14.5)
Age at diagnosis, years			
	3.8 (2.3)	7.8 (4.9)	6.3 (4.6)
Age at follow-up, years			
	15.8 (1.5)	25.6 (4.8)	21.8 (6.2)
Time since diagnosis, years			
	11.9 (2.6)	17.8 (5.0)	15.5 (5.1)
ALL risk status			
Standard risk	66 (67.3)	57 (36.3)	123 (48.2)
High risk	32 (32.7)	99 (63.1)	131 (51.4)
Unclassified	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.4)
Radiotherapy			
Yes	37 (37.8)	108 (68.8)	145 (56.9)
No	61 (62.2)	49 (31.2)	110 (43.1)

Abbreviations: ALL, acute lymphoblastic leukemia; M, mean; SD, standard deviation; UHC, university health center.

Table 2

Comparison of the two-step strategies and the Distress Thermometer at cut points 4 and 5 on their Clinical Utility Indices

Screening strategy	CUI- (95% CI)	CUI+ (95% CI)
Mixed anxious-depressive distress		
Strategy 1: DT \geq 2 + Concerns	0.81 (0.81-0.81)	0.37 (0.36-0.39)
Strategy 2: DT \geq 2 + Sadness	0.81 (0.81-0.81)	0.37 (0.36-0.39)
DT \geq 4	0.81 (0.80-0.81)	0.33 (0.31-0.34)
DT \geq 5	0.84 (0.84-0.85)	0.32 (0.31-0.39)
Depression		
Strategy 1: DT \geq 3 + Sadness	0.87 (0.87-0.88)	0.42 (0.40-0.43)
Strategy 2: DT \geq 2 + Sadness	0.82 (0.82-0.82)	0.35 (0.33-0.36)
DT \geq 4	0.82 (0.82-0.82)	0.32 (0.30-0.33)
DT \geq 5	0.87 (0.87-0.88)	0.36 (0.34-0.38)
Anxiety		
Strategy 1: DT \geq 2 + Concerns	0.80 (0.80-0.80)	0.29 (0.27-0.30)
Strategy 2: DT \geq 1 + Concerns	0.78 (0.78-0.79)	0.27 (0.25-0.29)
DT \geq 4	0.77 (0.77-0.88)	0.16 (0.14-0.18)
DT \geq 5	0.82 (0.82-0.83)	0.16 (0.14-0.18)

Abbreviations: CI, Confidence Interval; Concerns, Question on Concerns on PedsQL; CUI-, Clinical Utility Index Negative; CUI+, Clinical Utility Index Positive; DT, Distress Thermometer; Sadness, Question on Sadness on PedsQL.

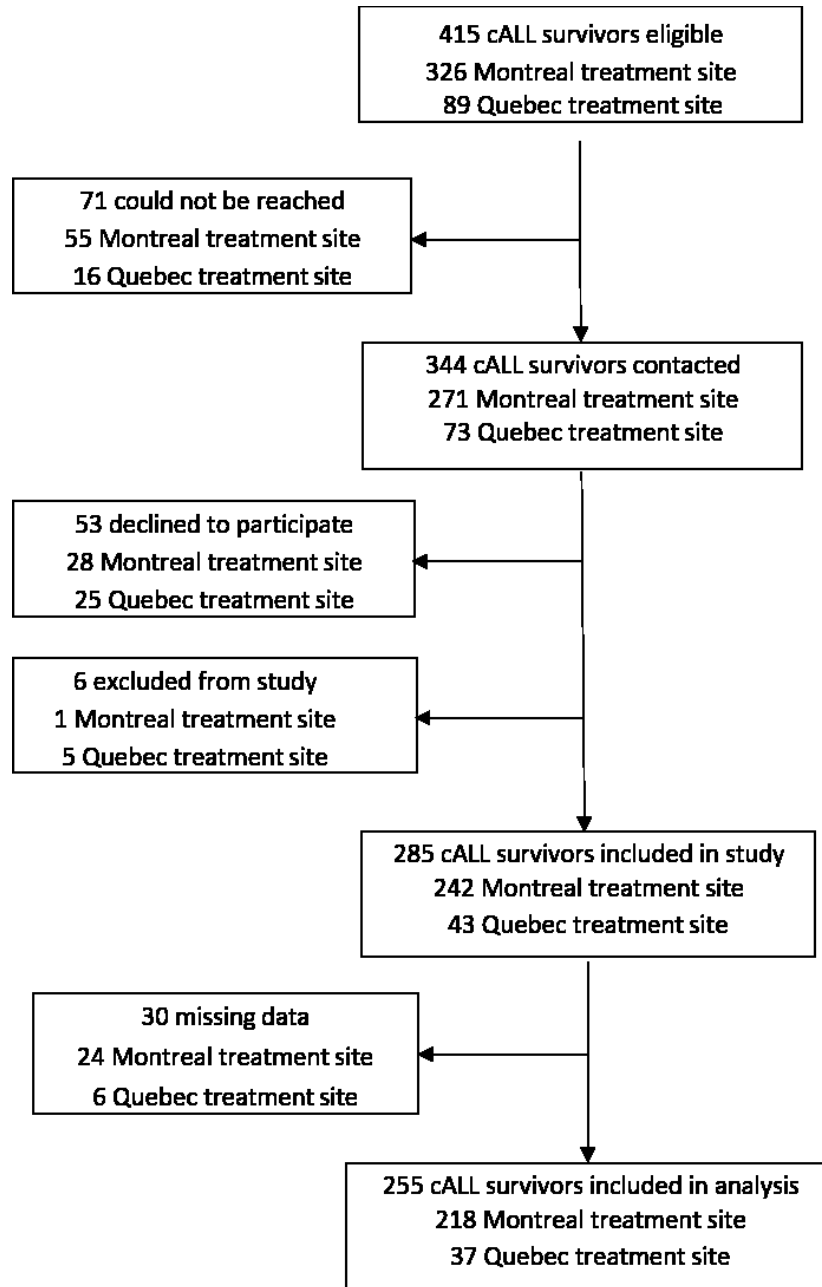


Figure 3. Flow chart of included survivors in the analysis.

Abbreviations: cALL, childhood acute lymphoblastic leukemia; Montreal treatment site, Sainte-Justine University Health Centre (SJUHC, Montreal, Quebec, Canada); Quebec treatment site, Laval University Health Center (CHUL, Quebec, Quebec, Canada).

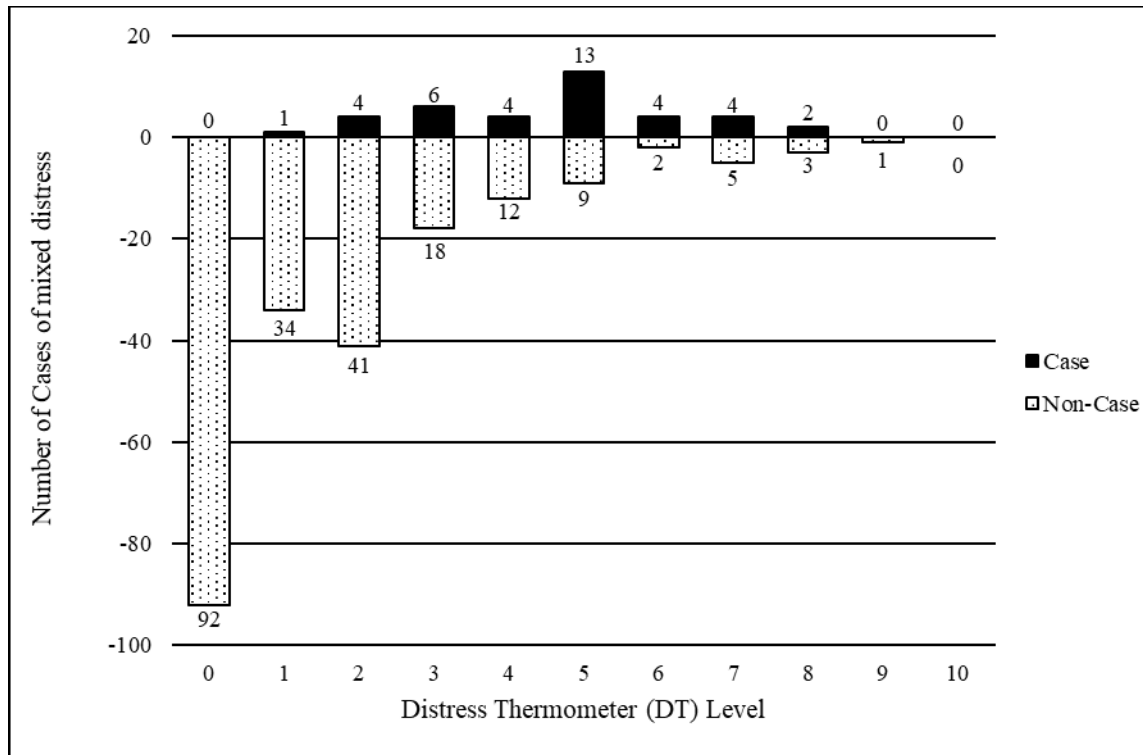


Figure 4. Sample distribution of the Distress Thermometer (DT) categorized by case and non-case of mixed anxious-depressive distress (depression and/or anxiety).

Mixed anxious-depressive distress was measured with BYI-D, BYI-A for adolescents (aged 13-18 years, threshold $T \geq 60$), and the BSI-18 for adults (aged > 18 years, threshold $T \geq 63$). $N = 255$.

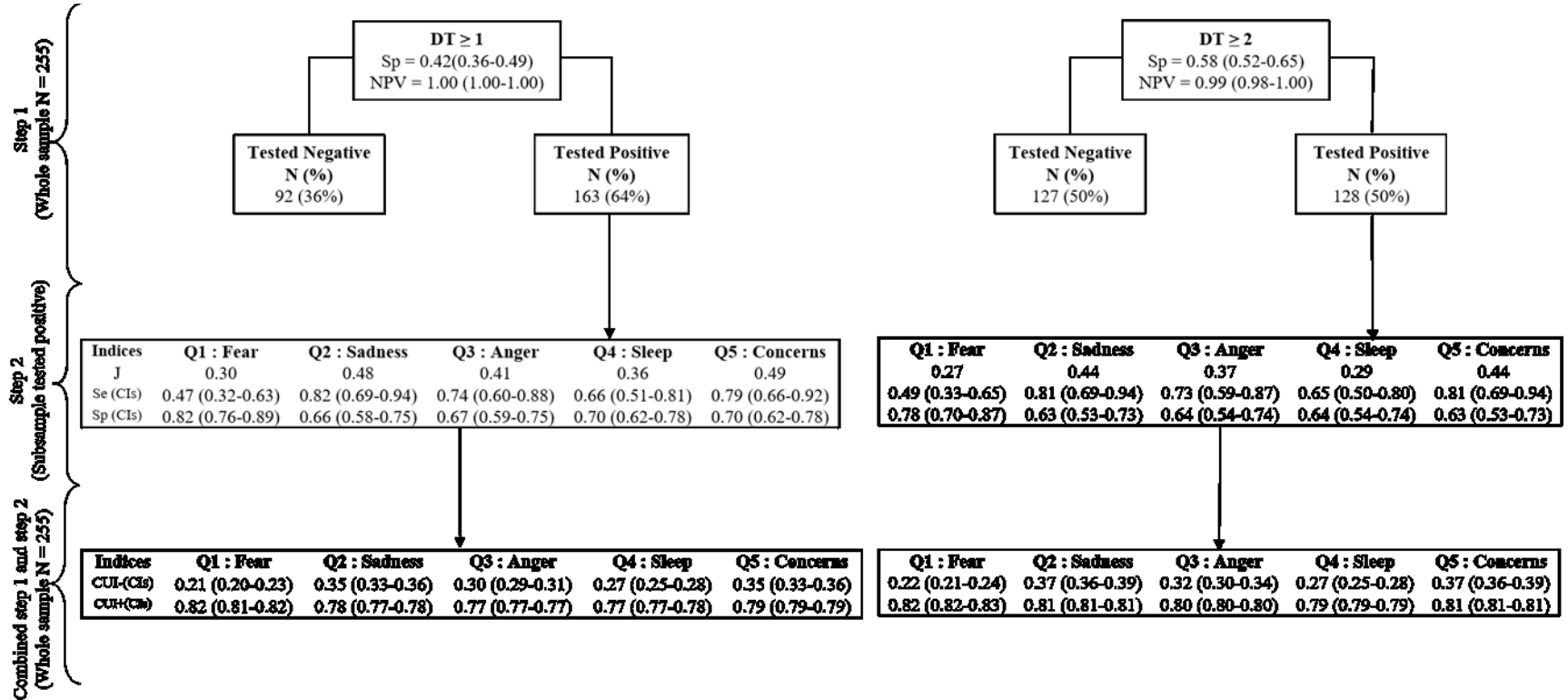


Figure 5. Diagnostic statistics for cases and non-cases of mixed anxious-depressive distress at step 1, step 2, and combined steps 1 and 2.

Numbers between brackets refer to 95% CI of indices. Mixed anxious-depressive distress: depression and/or anxiety. Abbreviations: CUI-, Negative Clinical Utility Index; CUI+, Positive Clinical Utility Index; DT, Distress Thermometer; J, Youden Index; NPV, Negative Predictive Value; Se, Sensitivity; SP, Specificity.

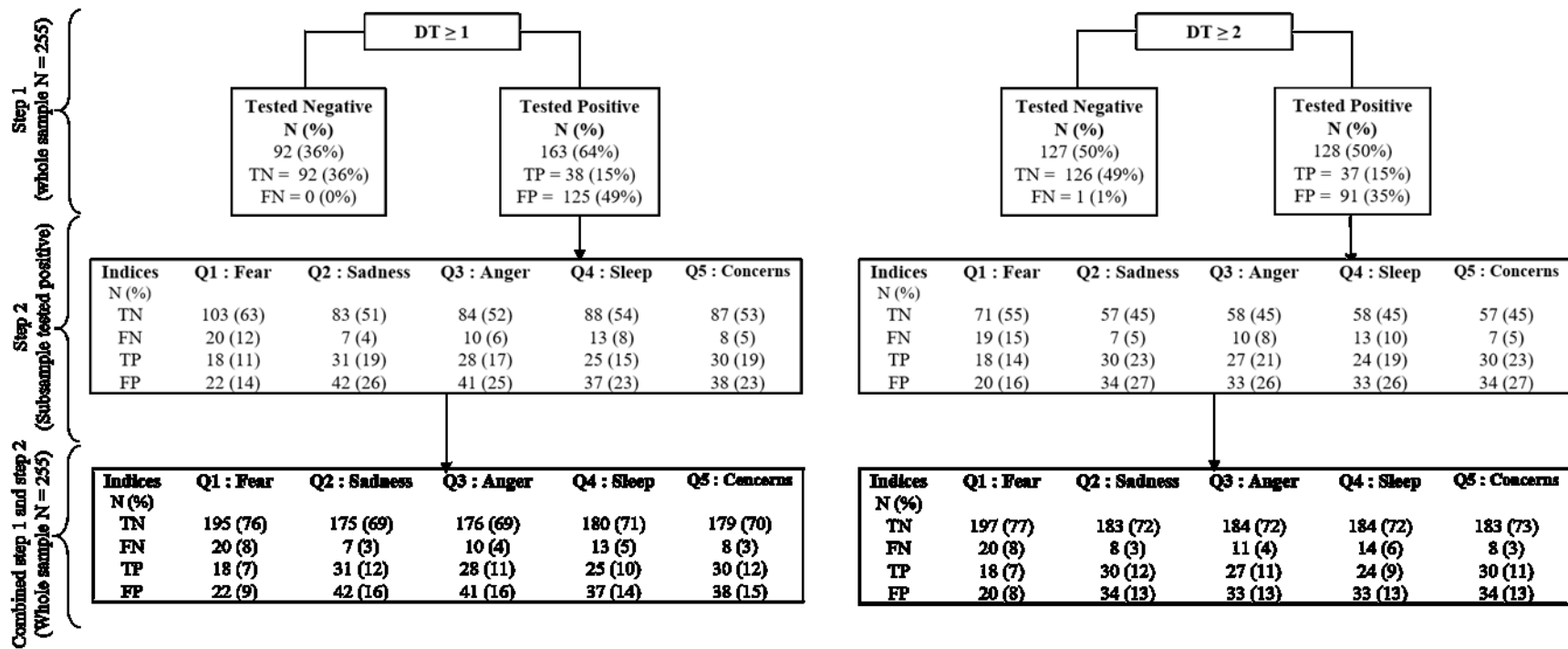


Figure 6. Detailed diagnostic statistics for cases and non-cases of mixed anxious-depressive distress at step 1, step 2, and combined steps 1 and 2.

Abbreviations: DT, Distress Thermometer; FN, False Negative; FP, False Positive; TN, True Negative; TP, True Positive.

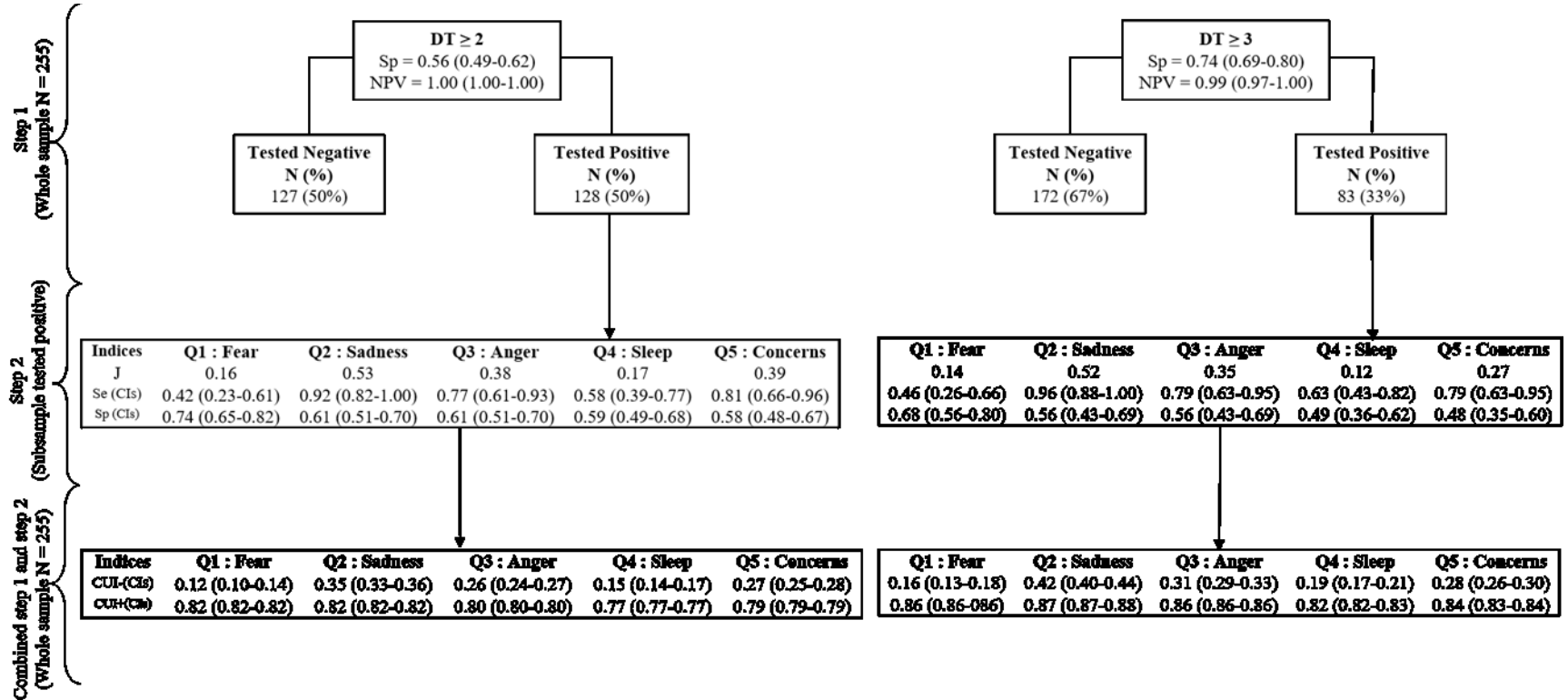


Figure 7. Diagnostic statistics for cases and non-cases of depression at step 1, step 2, and combined steps 1 and 2.

Numbers between brackets refer to 95% CI of indices. Abbreviations: CUI-, Negative Clinical Utility Index; CUI+, Positive Clinical Utility Index; DT, Distress Thermometer; J, Youden index; NPV, Negative Predictive Value; Se, Sensitivity; SP, Specificity.

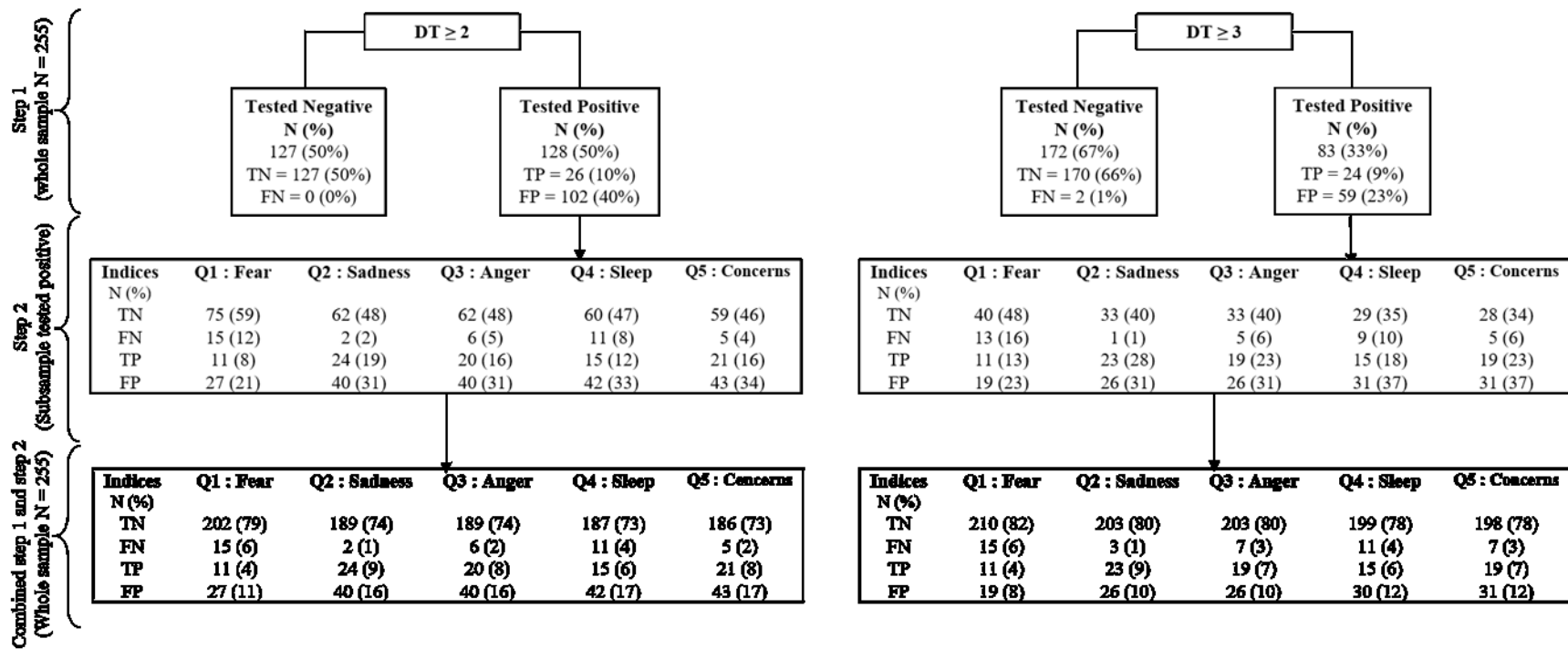


Figure 8. Detailed diagnostic statistics for cases and non-cases of depression at step 1, step 2, and combined steps 1 and 2. Abbreviations: DT, Distress Thermometer; FN, False Negative; FP, False Positive; TN, True Negative; TP, True Positive.

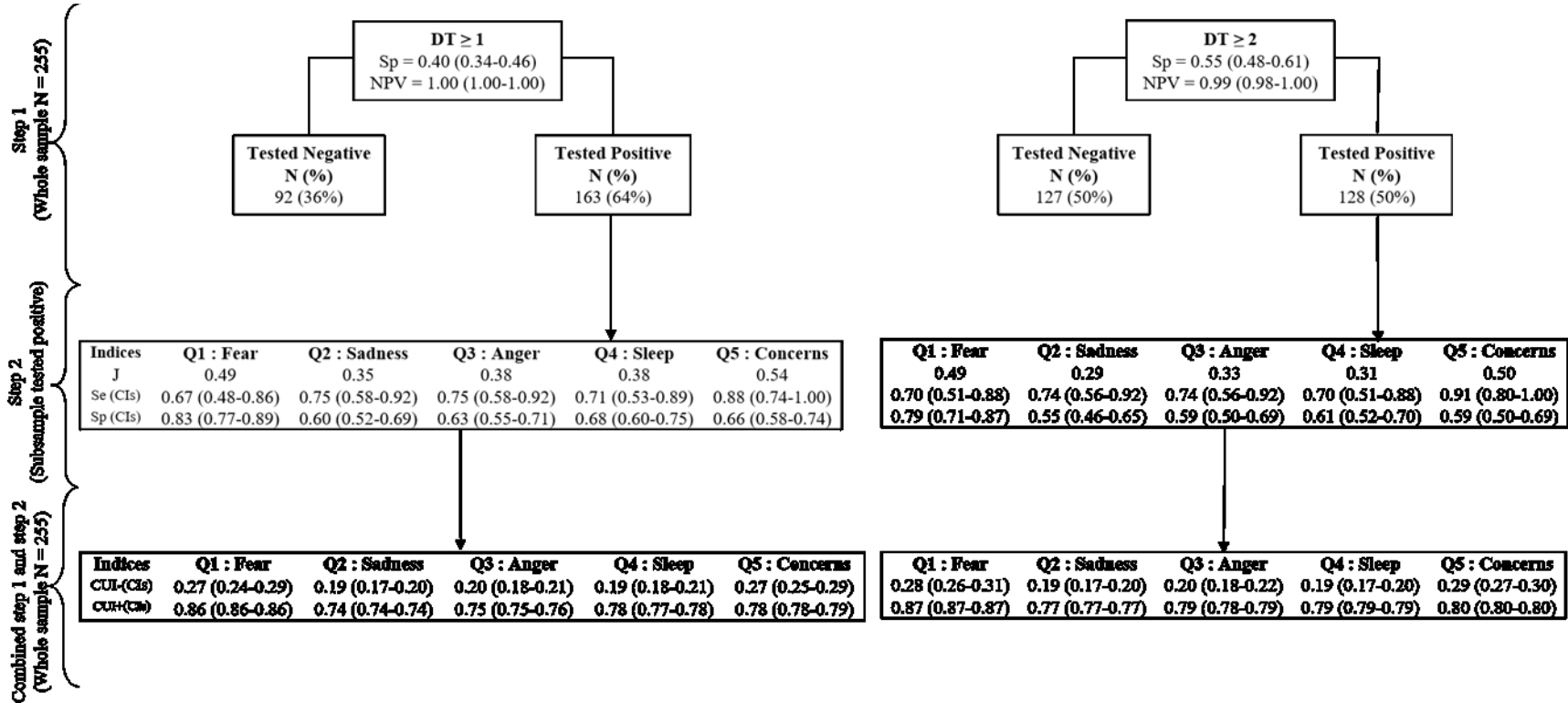


Figure 9. Diagnostic statistics for cases and non-cases of anxiety at step 1, step 2, and combined steps 1 and 2.

Abbreviations: CUI-, Negative Clinical Utility Index; CUI+, Positive Clinical Utility Index; DT, Distress Thermometer; J, Youden index; NPV, Negative Predictive Value; Se, Sensitivity; SP, Specificity.

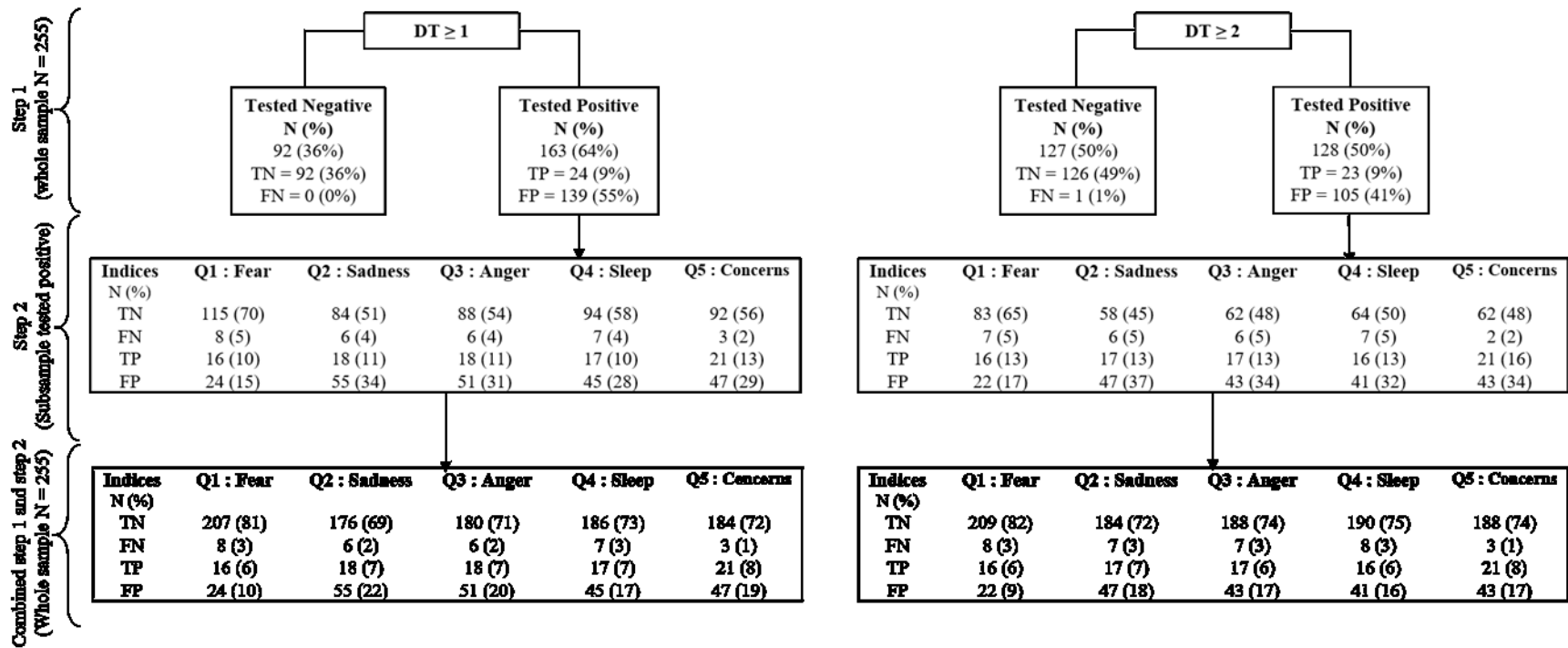


Figure 10. Detailed diagnostic statistics for cases and non-cases of anxiety at step 1, step 2, and combined steps 1 and 2. Abbreviations: DT, Distress Thermometer; FN, False Negative; FP, False Positive; TN, True Negative; TP, True Positive.

Chapitre 4

**Adverse neuropsychological effects associated with
cumulative doses of corticosteroids to treat childhood acute
lymphoblastic leukemia (ALL) survivors: A literature
review**

Adverse neuropsychological effects associated with cumulative doses of corticosteroids to treat childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): A literature review

Annie-Jade Pépin, Ph.D. candidate^{1,2}

Audrey Cloutier-Bergeron, B. Ps. candidate^{1,2}

Catherine Malboeuf-Hurtubise, Ph.D. candidate^{1,2}

Marie Achille, Ph.D.¹

Maja Krajinovic, M.D.^{1,2}

Caroline Laverdière, M.D.^{1,2}

Sarah Lippé, Ph.D.^{1,2}

Sophie Marcoux M.D.^{1,2}

Daniel Sinnett, Ph.D.^{1,2}

Serge Sultan, Ph.D.^{1,2}

¹ Université de Montréal, Canada

² CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada

Pépin, A.J., Coutier-Bergeron, A., Malboeuf-Hurtubise, C., Achille, M., Krajinovic, M., Laverdière, C., Lippé, S., Marcoux, S., Sinnett, D., & Sultan, S. (2016). Adverse neuropsychological effects associated with cumulative doses of corticosteroids to treat childhood acute lymphoblastic leukemia: A literature review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 107, 138-148. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.09.001

Abstract

Corticosteroids (CS) are an essential component of acute lymphoblastic leukemia treatments. Although there is evidence that daily doses of CS can have psychological effects, few studies have investigated the role of cumulative doses of CS in short- and long-term psychological effects in childhood acute lymphoblastic leukemia (cALL). The aims of this review were to identify the measures used for documenting adverse neuropsychological effects (ANEs) of CS treatment in cALL and to study the association between cumulative doses of CS and the presence of APEs. We reviewed indexed articles studying the role of CS treatment in ANEs (up to September 2015). Twenty-two articles met the inclusion criteria. A variety of measures were used to evaluate outcomes in the broad domains of emotion, behaviour, neurocognition, and fatigue/sleep. Rank order statistics were used to compare cumulative doses of CS in studies with and without ANEs during and following the cancer treatment. The results suggest that we cannot conclude in favour of an association between the cumulative dosage of CS and APEs. Yet, several factors including the heterogeneity of measures used to evaluate outcomes and reporting biases may limit the scope of the results. We offer several recommendations that could help improve the future published evidence on ANEs in relation to CS treatment in cALL.

Keywords: childhood acute lymphoblastic leukemia; corticosteroids; psychological effects; behaviour; fatigue.

Introduction

Childhood acute lymphoblastic leukemia (cALL) is the most prevalent cancer among children (Ward, DeSantis, Robbins, Kohler, & Jemal, 2014). The survival rate has increased dramatically over the past few decades and has reached up to 90% (Brown, Rush, & McEwen, 1999; Canadian Cancer Society, 2008). However, this success has been possible at a high cost for patients. Large studies have reported a wide array of late effects in this population, including significantly more frequent cognitive, emotional and behavioural difficulties when compared to healthy controls or siblings (Buizer, De Sonneville, Van Den Heuvel-Eibrink, & Veerman, 2005; Elalfy, Ragab, Azab, Amin, & Abdel-Maguid, 2014; Felder-Puig et al., 2007; Gordijn et al., 2012). Studies identified subgroup of cALL survivors which report more large-scale deficits in quality of life (de Vries et al., 2008; Eiser, Davies, Jenney, Stride, & Glaser, 2006). While several factors may contribute to these difficulties such as female gender, younger age at diagnosis, cranial irradiation and overall treatment intensity (Armstrong, Sklar, Hudson, & Robison, 2007; Buizer et al., 2005; Drigan, Spirito, & Gelber, 1992; Edelstein et al., 2011; Waber et al., 2012), researchers have also hypothesized that the intense use of corticosteroids (CS) in current treatment protocols for cALL may be influencing some of the behavioural outcomes (de Vries et al., 2008; Drigan et al., 1992; Edelmann et al., 2013; Eiser et al., 2006; Elalfy et al., 2014; Felder-Puig et al., 2007; Hochhauser, Lewis, Kamen, & Cole, 2005; Marcoux, Robaey, Krajcinovic, Moghrabi, & Laverdiere, 2012; McGrath & Pitcher, 2002; Mrakotsky et al., 2011; Pound et al., 2012; van Litsenburg et al., 2011). In comparison to other late effects, these psychological late effects have been relatively understudied and their associations with

treatment characteristics are still poorly understood. In the present study, we focused on specific adverse psychological effects: emotional, behavioural, cognitive, and fatigue/sleep difficulties.

CS are an essential component of the main cALL treatment protocols (BFM, COG, DCOG, DFCI, UKALL, etc.). They are administered during the induction phase, the delayed intensification/consolidation phase, and the maintenance/continuation phase (Children's Oncology Group, 2011; Goldberg et al., 2003). Prednisone (PRED) was originally the most common CS used in ALL protocols but has gradually been replaced by dexamethasone (DEX), as it yields a higher event-free survival at a prednisone (mg)/dexamethasone (mg) dose ratio less than seven (H. Inaba & C. H. Pui, 2010). Studies have compared PRED and DEX on psychological outcomes in the past decade, leading to contradictory results (Bostrom et al., 2003; Edelmann et al., 2013; Eiser et al., 2006; Felder-Puig et al., 2007; Kadan-Lottick et al., 2009; Mitchell et al., 2005; Waber et al., 2013). DEX was traditionally suspected to cause more adverse psychological effects (APEs) due to its higher blood-brain barrier penetration (Edelmann et al., 2013; H. Inaba & C. H. Pui, 2010; Marcoux et al., 2012; Stuart, Segal, & Keady, 2005). In contrast, a recent systematic review did not find any clinically significant differences between PRED and DEX on cognition, mood or behaviour during and after treatments (Warris et al., 2014). Interestingly, there has not yet been any attempt to synthesize knowledge on the effect of the dosage of CS on adverse behavioural outcomes in cALL.

The mechanisms underlying steroid-induced APEs are still largely unknown (H. Inaba & C. H. Pui, 2010; Marcoux et al., 2013; Stuart et al., 2005; Warrington & Bostwick, 2006). During therapy, there is clear evidence suggesting a relationship between current dosage, duration of treatment and the occurrence of steroid-induced adverse effects. This has been

demonstrated in prospective cohort studies in cancer and other conditions requiring intense use of CS such as rheumatoid arthritis and lung disease (Huscher et al., 2009; H. Inaba & C. H. Pui, 2010; Kayani & Shanon, 2002; Walsh et al., 2001). One study evaluating adults with inflammatory rheumatic disease distinguished two types of dose-related patterns (Huscher et al., 2009): a “linear pattern” in which the frequency of adverse effects increased linearly with dosage, and a “threshold pattern” in which adverse effects are observed over 7.5 mg/day, during at least six months of CS treatment. In this study, sleep disturbances followed a linear relationship whereas depression or apathy followed a threshold pattern (Huscher et al., 2009). In children with asthma treated over five days, it was shown that anxiety and aggressiveness were more frequent in a group receiving 2 mg/kg daily compared to 1 mg/kg (Kayani & Shanon, 2002). Regarding long-term effects, however, limited evidence is available.

In line with these observations, efforts have been made to assess differences between DEX and PRED on psychological outcomes. A recent review showed that randomized controlled trials with neuropsychological function as the primary or secondary outcome did not show clinically significant differences between DEX and PRED regarding their effects on cognition, mood or behaviour (Warris et al., 2014). There was only little indication of DEX having a negative long-term effect on cognition compared to PRED in the absence of a clinically significant difference. However, the purpose of this review was not to examine the association between dosage and APEs. In other conditions, studies have shown that APEs could be associated with *daily* dosages during active CS therapy (Huscher et al., 2009; H. Inaba & C. H. Pui, 2010; Walsh et al., 2001). But in cALL, data on associations between *cumulative* dosage of CS and the frequency of APEs have not been integrated thus far.

The aims of this review were to identify measures used for documenting APEs and to synthesize the associations between the cumulative dosage of CS and the occurrence of APEs in children treated for cALL. As psychological outcomes and measures may be highly heterogeneous, we compared studies finding support for APEs with studies finding no support for such effects in their reported cumulative dose of CS. As suggested by previous reports on APEs in cALL, effects on the domains of emotion, behaviour, neurocognition as well as fatigue/sleep are broadly defined APEs. As time is an essential factor when reporting adverse effects, we characterized short-term effects as on-treatment effects among patients of cALL, and longer-term effects as off-treatment effects among survivors.

Methods

Search strategy and selection criteria

A systematic literature review was conducted in September 2015 using the following databases: Embase, Medline, PsychINFO, and Web of Science, with no date limitation. The strategy keywords pertained to the domains of cALL, CS treatment, and psychological outcomes (Table 3).

Eligible studies had to be in English and were selected on the basis of title and abstract by two independent authors (AJP and ACB), using the following inclusion criteria: (1) patients with cALL either during active treatment, after care or during the survivorship period; (2) studies comparing APEs between different CS agents (DEX vs. PRED), or studies comparing APEs between on- and off-treatment periods, or studies examining CS treatment as a predictive factor for APEs; and (3) outcomes in the domains of emotion, behaviour, neurocognition, or fatigue/sleep. Clinical case reports were excluded. Screened articles were then read in full for further assessment and inclusion. Discrepancies between authors were resolved by discussion and consensus. A total of 22 articles met the inclusion criteria (*Figure 11*). The first and second author then independently coded the studies included in this review to summarize their main characteristics (Table 4). Studies were then separated into two groups: on-treatment and off-treatment studies.

Measures

The presence of APEs was ascertained by a significant difference with population norms (i.e., scores above the validated clinical cut-off points on the domains of emotion, behaviour,

neurocognition, and fatigue/sleep) or by a significant difference between on- and off-periods of consecutive CS treatment. Short-term APEs were observed between on-CS and off-CS consecutive periods. A majority of studies evaluated outcomes during two consecutive weeks of CS treatment. Long-term outcomes among patients refer to psychological aspects measured after several alternated cycles of on- and off-CS treatment.

Table 4 synthesizes psychological outcomes reported in the 22 articles, and *Figure 12* presents the psychological domains evaluated in the 22 articles. However, in six articles, we could not assess the association between the CS dosage and the APEs for the following reasons: the cumulative dosage of CS could not be calculated (Krull et al., 2013; Pound et al., 2012; Rosen et al., 2015); the measures of the APEs were not mentioned (Mitchell et al., 2005); or results only compared PRED and DEX groups with no reference to external norms (Waber et al., 2000; Waber et al., 2013). Sixteen articles were thus retained for the analysis of cumulative dosage and APEs. The 16 articles yielded a number of association estimates with different outcomes. As a consequence, nine on-treatment articles yielded 20 associations and seven off-treatment articles yielded 17 associations with outcomes.

Adverse neuropsychological effects. Each study could evaluate different APEs. Measures used to evaluate domains of APEs are presented in Table 5. Adverse emotional effects included depressive and anxious mood or emotional control. Adverse behavioural effects included concepts such as hyperactivity or aggressiveness. Neurocognitive outcomes included attention or memory functions. Finally, adverse effects on fatigue/sleep included items such as restless sleep or sleep anxiety.

Theoretical cumulative dose of CS. To calculate the theoretical cumulative doses of CS, each treatment protocol was consulted in order to calculate the doses theoretically administered (BFM, CCG, COG, DCLSG, DCOG ALL, DFCI, St-Jude TOTXIII, UKALL). In cases of post-treatment follow-ups, we added up the CS doses of each treatment phase (induction, intensification/consolidation, continuation/maintenance) to estimate the cumulative dose. In cases where patients were receiving treatment, we identified the week during which the measures of psychological effects were taken. Some studies only mentioned the phase without specifying the exact week during which the measures were taken (Barr, Petrie, Furlong, Rothney, & Feeny, 1997 ; Eiser et al., 2006 ; Hinds et al., 2007 ; Mrakotsky et al., 2011 ; van Litsenburg et al., 2011). In these cases, we calculated the mean of the lowest cumulative dose on the first day of the phase and the maximum dose on the last day of the phase. In all cases, we calculated the equivalent cumulative dose in DEX, using the equity rule: $0.75 \text{ mg/m}^2 \text{ DEX} = 5 \text{ mg/m}^2 \text{ PRED}$ (DiPirito et al., 2014; H. Inaba & C.-H. Pui, 2010; Schimmer & Parker, 2006). Some articles separated the results of the participants' APEs according to their risk status of ALL (Barr et al., 1997 ; Buizer et al., 2005 ; Drigan et al., 1992 ; Gordijn et al., 2012; Hinds et al., 2007 ; Mrakotsky et al., 2011). In these studies, we considered the groups of different statuses separately. In contrast, other articles gathered results for patient groups with different risk statuses of ALL, despite the differences in doses of CS received (de Vries et al., 2008 ; Elalfy et al., 2014 ; Felder-Puig et al., 2007 ; Marcoux et al., 2012 ; Mitchell et al., 2005 ; Rogers, Zhu, Ancoli-Israel, & Hinds, 2014 ; Waber et al., 2000 ; Waber et al., 2013). In these cases, the theoretical cumulative dose that was calculated thus referred to the weighted average according to the composition of the sample of cumulative doses for the respective protocols. As

for the articles that do not mention the participants' risk level of ALL, we estimated the theoretical cumulative dose of CS according to the protocols for patients with standard risk (Edelmann et al., 2013 ; Kunin-Batson, Kadan-Lottick, & Neglia, 2014). Three articles (Krull et al., 2013 ; Pound et al., 2012 ; Rosen et al., 2015) did not report the treatment protocol, the phase during which the psychological measures were taken, or the treatment protocols were not available. These three articles were excluded from the comparison of cumulative doses. Three other articles were not considered for this comparison because of a lack of information on the measures taken (Mitchell et al., 2005), or because of a lack of comparison between participants' scores and the measures' norms (Waber et al., 2000 ; Waber et al., 2013). Therefore, 16 articles (9 on-treatment studies; 7 off-treatment studies) were considered for the analysis of the cumulative dose of CS and the adverse psychological effects, totalling 37 groups for which a domain of psychological effects was available and a cumulative dose could be estimated.

Data analysis

Given the limited number of studies in the two on-treatment and off-treatment categories, we displayed cumulative doses for visual inspection and confirmed comparison hypotheses using rank-order non-parametric statistics to test for differences in cumulative dosage between groups reporting APEs and groups reporting no APEs (Mann-Whitney U test).

Results

Neuropsychological aspects evaluated in studies of patients and survivors.

Among the 22 articles selected, 11 evaluated cALL patients during active treatment and 11 evaluated participants after care or during survivorship. Frequencies of domains studied in this pool indicate that most articles regarding on-treatment patients evaluated the adverse psychological effects on emotion (73%), behaviour (55%), and fatigue/sleep (55%). These proportions represent almost twice those observed in the off-treatment studies on these same domains. In contrast, neurocognitive aspects were more frequently evaluated in off-treatment articles than in on-treatment articles (73% vs. 27%) and only a few studies included long-term fatigue/sleep difficulties (9% vs. 55%) or behavioural issues (27% vs. 55%) (*Figure 12*). Apart from neurocognitive function, the body of research studying long-term psychological repercussions of CS treatment still appears to be limited.

On-treatment studies

Characteristics of samples. In the 11 on-treatment articles, nine evaluated psychological outcomes while CS were administered, and four evaluated APEs following the CS treatments, but still during the cancer treatment phase. Most articles (8/11, 72%) evaluated patients during the maintenance/consolidation treatment phase. One article evaluated patients during the first week of CS treatment (Felder-Puig et al., 2007). The nine on-treatment articles for which it was possible to estimate the cumulative dosage were separated into 20 groups of patients receiving different cumulative CS dosage. In this category, sample sizes ranged from 17-100 (Median = 20). One treatment protocol used PRED only (Drigan et al., 1992). Five studies were based on DEX treatment protocols (de Vries et al., 2008; Hinds et al., 2007; Pound

et al., 2012; Rogers et al., 2014; Rosen et al., 2015), and five others used both PRED and DEX treatment protocols (Barr et al., 1997; Eiser et al., 2006; Felder-Puig et al., 2007; Mrakotsky et al., 2011; van Litsenburg et al., 2011). In this category, theoretical cumulative CS doses ranged from 318 mg/m² to 2171 mg/m² ($M = 860 \pm 498$ mg/m²; Median = 693.5 mg/m²).

Adverse neuropsychological effects. Measures used to evaluate psychological outcomes are presented in Table 5. On-treatment studies finding significant APEs mentioned the following difficulties: emotional effects included depressed and anxious mood, listlessness, worries, emotional problem functioning (e.g., emotional lability, emotional reactivity, emotional control), and low self-esteem (CBCL; CHQ-P50; Conners Parent-Teacher Hyperkinesia Index; HUI) (Barr et al., 1997; de Vries et al., 2008; Drigan et al., 1992; Eiser et al., 2006; Felder-Puig et al., 2007; Mrakotsky et al., 2011); adverse behavioural effects included attention/hyperactivity problems, low-activity level, difficulties with peer relations, withdrawal, aggressive behaviour, inhibitory self-control, and eating problems (BRIEF; CBCL; Conners Parent-Teacher Hyperkinesia Index) (de Vries et al., 2008; Felder-Puig et al., 2007; Mrakotsky et al., 2011).; adverse neurocognitive effects comprised cognitive function, general executive function, metacognition, attention, and working memory (BRIEF; CBCL; PedsQL 4.0) (de Vries et al., 2008; Mrakotsky et al., 2011; Pound et al., 2012); and, finally, fatigue/sleep difficulties included fatigue, night terrors, and sleep disturbances (e.g., sleep duration, daytime napping, bedtime resistance, night awakening, sleep anxiety) (Actigraph; AFS; CBCL; CFS; CSHQ; PFS) (Drigan et al., 1992; Rogers et al., 2014; Rosen et al., 2015).

Cumulative dose of CS and adverse neuropsychological effects. *Figure 13* displays the cumulative dose of CS in two group categories either reporting a presence or absence of

ANEs. This figure shows that a majority of patients reported ANEs in the domains of emotion, behaviour, and fatigue/sleep, regardless of the theoretical cumulative dose of CS received (Range = 318 mg/m² to 2171 mg/m²; M = 869 ± 498 mg/m²). In on-treatment patients (20 groups; nine articles), only a few groups (six groups; four articles) reported no significant ANEs in emotion, behaviour and fatigue/sleep (de Vries et al., 2008; Drigan et al., 1992; Mrakotsky et al., 2011; van Litsenburg et al., 2011). On domains displayed in Figure 13, the results do not support a difference in the cumulative dose of CS according to the presence/absence of ANEs (nonsignificant rank test). Interestingly, ANEs were reported among patients that had received a wide range of cumulative dose of CS (319-2171 mg/m²), suggesting that ANEs may be the product of the interplay of other uncontrolled factors. No comparison could be made for the neurocognitive domain, as all on-treatment groups evaluating neurocognitive effects reported significant ANEs (de Vries et al., 2008; Mrakotsky et al., 2011).

Off-treatment studies

Characteristics of samples. Eleven articles evaluated survivors up to 32 years post-diagnosis (Median = 8 years). Off-treatment group sizes ranged between 2 and 805 (Median = 22). One study was based on the treatment protocol of PRED only (Krull et al., 2013), and ten articles compared ANEs associated with PRED vs. DEX treatments. These studies also measured neurocognitive outcomes more frequently than other domains. The range of cumulative doses of CS of the 17 groups of off-treatment survivors was 121 mg/m² to 2283 mg/m² (M = 1078 ± 669 mg/m²; Median = 884 mg/m²). **Adverse neuropsychological effects.** Three off-treatment studies reported long-term adverse effects in emotion outcomes in survivors: lower psychosocial, emotional and social quality of life 9 years post-diagnosis

(PedsQL 4.0) (Kunin-Batson et al., 2014); mental health problems and psychosocial difficulties 3 years post-cancer treatment (CHQ) (Gordijn et al., 2012); and mood swings, lability and depression 0 to 5 years post-treatment (Mitchell et al., 2005). Only one off-treatment article reported behavioural problems: aggressiveness and violence toward self or others 1 to 5 years post-treatment (Mitchell et al., 2005). Neurocognitive impairments were reported in four articles: lower scores in reaction time in shifting-set tasks, speed/stability measures, and attention task, 5.7 years post-diagnosis (ANT) (Buizer et al., 2005); impairment in vocabulary, reading and math, 12-19 years post-diagnosis (WASI, WJ-III) (Edelmann et al., 2013); significantly lower scores on total IQ, verbal IQ, performance IQ, visual and executive functions, more than one year post-cancer treatment (BVRT, TMT, WISC) (Elalfy et al., 2014); and difficulties in attention, executive function, intelligence, memory, and academic achievement, 22.9 years post-diagnosis (California Verbal Learning Test, WASI, WJ-III) (Krull et al., 2013). Finally, only one study reported fatigue/sleep difficulties, including general fatigue, sleep/rest fatigue, and cognitive fatigue 3.1 years post-treatment (Gordijn et al., 2012).

Cumulative dose of CS and adverse neuropsychological effects. Comparisons of the cumulative doses depending on the presence or absence of ANEs are available in *Figure 14*. The domains of behaviour and fatigue/sleep are not illustrated graphically, given that a single group evaluated each of these aspects (Gordijn et al., 2012). The result graphs show that the majority of groups (13/17) are characterized by significant emotional and neurocognitive difficulties, regardless of the dose of CS received (rank test not significant). However, it is important to consider that certain groups report a lack of both emotional and neurocognitive difficulties (Elalfy et al., 2014; Kadan-Lottick et al., 2009; Kunin-Batson et al., 2014; Marcoux

et al., 2012; Mitchell et al., 2005; Waber et al., 2013). In summary, the results of this analysis do not support the conclusion that there is a difference in cumulative doses between the groups in which ANEs are found vs. those in which no ANEs are found.

Discussion

This synthesis is to our knowledge the first attempt at combining results obtained regarding the association between the cumulative dosage of CS and psychological and behavioural effects. The results of this synthesis, which are based on 22 articles, led to the analysis of 37 groups of participants (20 on-treatment groups; 17 off-treatment groups). These results show that on-treatment studies do not consider the same psychological and behavioural effects as off-treatment studies. The comparison of the levels of cumulative doses between groups with and without APEs does not allow us to conclude that there are differences in theoretical cumulative dose, at least on a mg per body surface basis. This result is observed during and after the treatment phase.

We observed that the effects studied in patients receiving treatment are mainly in the domains of emotion, behaviour or fatigue. The long-term effects studied in off-treatment survivors are, by contrast, mainly carried out in the domain of neurocognition. Several studies demonstrated that cancer treatments and the intensity of these treatments are associated with long-term neurocognitive impairments, particularly when treatments are received during critical periods of brain development (Cole & Kamen, 2006 ; Elalfy et al., 2014 ; Vagace, de la Maya, Caceres-Marzal, Gonzalez de Murillo, & Gervasini, 2012 ; Warrington & Bostwick, 2006). The interest of researchers in long-term follow-ups has been focused on neurocognitive impairments and less focused on other domains (emotion, behaviour or fatigue).

The primary objective of this project was to explore the differences in the cumulative dose of CS depending on the presence/absence of APEs. The results of this review do not provide arguments allowing us to conclude that there are such differences, whether it is during

or after the treatment phase, and that applies to all domains where the comparison could be carried out. Interestingly, the studies reporting significant psychological effects are not those with the highest theoretical cumulative doses of CS, and the studies that do not report any psychological effects are not those with the lowest doses. However, this observation is not a rejection of the hypothesis of a linear association between the APEs and the dosage. Indeed, given the heterogeneity of the measures used, it was not possible to quantify the *importance* of APEs in each domain. Different severity levels of APEs were found in studies showing significant APEs but we were unable to document them in our literature review. The absence of difference pattern could also be explained by biases related to the type of measures used in the studies. A vast majority of studies made use of self- or proxy-report questionnaires rather than structured interviews which are deemed more valid and the gold standard in the emotional/behavioural domains (Groth-Marnat, 2009).

One interpretation of these results is that there is actually no association between the cumulative dose of CS and psychological effects. One hypothesis is that the *cumulative* dose is not the factor that directly influences the presence of psychological difficulties in the treatment of CS. In other conditions (rheumatoid diseases, lung diseases), the literature reports that the *daily* dose of CS is associated with the APEs (Huscher et al., 2009 ; Kayani & Shanon, 2002). During treatment, it is likely that the acute effects of the doses per cycle and the duration/number of cycles is such that they mask the potential effects of an accumulation. Another hypothesis is that the cumulative doses of the studies included in this review were too small and that the treatment is not administered on a continuous basis as in other conditions. For example, the effect of a cumulative dose on adverse physiological effects (fractures, cataracts, muscle

weakness, back pain, bruising, etc.) has been demonstrated in patients with lung diseases receiving continuous or alternate oral CS daily doses for at least the last 6 months, with total cumulative doses between 5 000 mg and 61 000 mg (Walsh et al., 2001). In the studies of the present review, CS were not received continuously every day during the two years of treatment, but only on specific days of specific phases in treatment protocol, and total cumulative doses are ranged between 120 mg-2283 mg. An association between the dose and APEs would be all the more detectable if cumulative doses were stronger or if CS were administered on a continuous basis.

A second interpretation is that there is an effect associated with the cumulative dose but that our measures were unable to detect it. One hypothesis is that other important and uncontrolled factors play a role in the expression of long-term APEs. It is likely that other anti-cancer treatment components, namely those targeting the brain, are involved in APEs such as neurocognitive and emotional effects. It has been shown that vincristine (VCR) influences the patient's response to the doses of CS in the later stages (McNeer & Nachman, 2010). Vincristine may also influence the physiological impact of CS that causes psychological and behavioural effects. Other interactions of CS treatments with radiation therapy have also been described (Mullenix et al., 1994 ; Schunior et al., 1994). This illustrates the fact that the future exploration of the association between the cumulative dose of CS and APEs should consider the detailed context of the treatment (McNeer & Nachman, 2010) and the supposed interactions between the agents and the CS.

A third hypothesis can be the potential difference between theoretical cumulative CS doses recommended in treatment protocols and the real cumulative CS doses received by

patients (Haupt et al., 1996; Marcoux et al., 2015). Patients are monitored during all their treatments and doses can be adjusted according to the patient's response to the treatment agents and according to the side effects reported. Data is lacking regarding concordance between theoretical and real doses for CS in ALL protocols, and the differences in effects related to the gap of doses' concordance. In this review, we could estimate only theoretical cumulative doses, which could be lower than actual real doses received (Haupt et al., 1996; Marcoux et al., 2015). The absence of association between cumulative doses and psychological side effects could be explained by the discrepancy between theoretical and actual dosage.

Other factors that make it difficult to detect differences concern the methodological characteristics of the studies we aimed to synthesize. A first element is the heterogeneity of the measures used to identify the effects within one psychological domain. Thus, in the domain of emotion where 13 articles were listed, 12 different measures were used (including, among others, the BASC-2, CBCL, CDI, CHQ, Conners, PedsQL, or a psychiatric interview). This same heterogeneity of measures is found for the evaluation of behaviour (9 articles/6 measures), neurocognitive problems (11 articles/16 measures), and fatigue/sleep difficulties (7 articles/13 measures). The validation studies in psychology show that the convergence of such measures within the same domain is often defective (Crowe, Beauchamp, Catroppa, & Anderson, 2011). A recommendation for future studies would be to use standard measures as much as possible or at least measures that are aligned with the same concept. Greater uniformity of measures and the use of measures with different levels of severity would favour thorough analyses to better study the relationship between the *intensity* of the effects and the cumulative dose. In the domains of behaviour and emotion, the CBCL or CHQ tools could be good starting points.

Study limitations One of the limitations of our study concerns the calculation of the theoretical cumulative dosage of CS. On one hand, three studies did not provide enough information to reliably calculate this estimate (Krull et al., 2013 ; Pound et al., 2012 ; Rosen et al., 2015). It is possible that the inclusion of these studies in the synthesis has modified some results. Second, in the absence of specificity regarding the week of treatment (8/22 studies), we had to carry out an estimate. An estimate was also necessary when the different risk statuses of leukemia were studied within the same group or when the risk status was not specified (see the Methods section). It should be noted that none of the studies provide information on the treatments actually received, but rather focus on those prescribed in treatment protocols. Because treatments are often best managed by oncologists to avoid problematic side effects such as APEs, it is possible that the cumulative doses calculated in this project are overvaluations of actual doses. To our knowledge, the validity of theoretical doses to approximate actual doses has not been the focus of a comprehensive study. Finally, the equivalence calculation between PRED and DEX should be interpreted with nuance given the differences between PRED and DEX effects on the brain, including a higher blood-brain barrier penetration of DEX as compared to PRED (Veerman, 2003). Results in emotional and behavioral adverse effects in our study could be influenced by the type of corticosteroid, a factor which is not studied in our review.

RecommendationsTo facilitate the subsequent syntheses on the APEs of CS, in situations where the cumulative doses are not directly provided to the reader, researchers should clearly specify the treatment protocols that were used and provide references for these protocols. They should also indicate the phase in which the measures of APEs were taken, and the exact moment within this phase (e.g., protocol DFCI 91-01, maintenance phase, week 56). This would greatly facilitate the calculation of theoretical cumulative doses for the individuals concerned and the accuracy of the treatment's context. It is essential that the comparisons and associations be carried out separately for the different risks of ALL because the treatments are significantly different depending on the level of risk. Second, in studies comparing different agents (e.g., DEX vs. PRED), it would be very useful to compare the scores of APEs of both groups with the expected scores of the normative population, instead of only comparing the two groups. In this respect, it is encouraged that future studies document the APEs using measures with external norms (e.g., in the domains of emotion and behaviour: CBCL or BYI). This information would allow the reader to directly interpret not only the differences in effects between agents, but also the link between the class of the agent and the effects measured. Finally, given the variety of measures used to evaluate the same psychological domain, it is recommended to use validated standardized tools. A particular work in consortia could aim to harmonize the measures used in this domain in relation to the most common anticipated effects.

Conclusion

This literature review on the study of the cumulative dose of CS and the presence of APEs in cALL patients and survivors identified 22 articles on the subject. The comparison between the dose of CS in groups of participants reporting psychological deficits and in those reporting no psychological problems shows that the presence of APEs can be observed in a wide variety of dosages. The results do not suggest a link between the cumulative dose of CS and the presence of APEs, either during or after treatment. Our study was able to identify avenues of methodological developments that could improve future syntheses of knowledge in the field. We encourage researchers in particular to report in detail the specific conditions of treatment at the time when the psychological measures were carried out and to use standardized measures that are widely utilized across studies to facilitate the synthesis of knowledge.

References

- Armstrong, G. T., Sklar, C. A., Hudson, M. M., & Robison, L. L. (2007). Long-Term Health Status Among Survivors of Childhood Cancer: Does Sex Matter? *Journal of Clinical Oncology*, *25*(28), 4477-4489. doi:10.1200/jco.2007.11.2003
- Barr, R. D., Petrie, C., Furlong, W., Rothney, M., & Feeny, D. (1997). Health-related quality of life during post-induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia in remission: An influence of corticosteroid therapy. *International Journal of Oncology*, *11*(2), 333-339.
- Bostrom, B. C., Sensel, M. R., Sather, H. N., Gaynon, P. S., La, M. K., Johnston, K., . . . Trigg, M. E. (2003). Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Cancer Group. *Blood*, *101*(10), 3809-3817.
- Brown, E. S., Rush, A. J., & McEwen, S. B. (1999). Hippocampal remodeling and damage by corticosteroids: implications for mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, *21*(4), 474-484.
- Buizer, A. I., De Sonnevile, L. M. J., Van Den Heuvel-Eibrink, M. M., & Veerman, A. J. P. (2005). Chemotherapy and attentional dysfunction in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Effect of treatment intensity. *Pediatric Blood and Cancer*, *45*(3), 281-290.
- Canadian Cancer Society. (2008). Canadian Cancer Statistics 2008. Retrieved from [http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer information/cancer 101/Canadian cancer statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2008-EN.pdf](http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2008-EN.pdf)
- Children's Oncology Group. (2011). Treating Acute Lymphoblastic Leukemia. Retrieved from <http://www.childrensoncologygroup.org/index.php/acute-lymphoblastic-leukemia/169>
- Cole, P. D., & Kamen, B. A. (2006). Delayed neurotoxicity associated with therapy for children with acute lymphoblastic leukemia. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, *12*(3), 174-183.
- Crowe, L. M., Beauchamp, M. H., Catroppa, C., & Anderson, V. (2011). Social function assessment tools for children and adolescents: A systematic review from 1988 to 2010. *Clinical Psychology Review*, *31*(5), 767-785. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.cpr.2011.03.008>
- de Vries, M. A. G., van Litsenburg, R. R. L., Huisman, J., Grootenhuis, M. A., Versluys, A. B., Kaspers, G. J. L., & Gemke, R. (2008). Effect of dexamethasone on quality of life in children with acute lymphoblastic leukaemia: a prospective observational study. *Health and Quality of Life Outcomes*, *6*. doi:10.1186/1477-7525-6-103
- DiPirito, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., & Posey, L. M. (2014). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach* (9th ed.). United States: McGraw-Hill Education.
- Drigan, R., Spirito, A., & Gelber, R. D. (1992). Behavioural effects of corticosteroids in children with acute lymphoblastic leukemia. *Medical and Pediatric Oncology*, *20*(1), 13-21. doi:10.1002/mpo.2950200104

- Edelmann, M. N., Ogg, R. J., Scoggins, M. A., Brinkman, T. M., Sabin, N. D., Pui, C.-H., . . . Krull, K. R. (2013). Dexamethasone exposure and memory function in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the SJLIFE cohort. *Pediatric Blood & Cancer*, *60*(11), 1778-1784. doi:10.1002/pbc.24644
- Edelstein, K., D'Agostino, N., Bernstein, L. J., Nathan, P. C., Greenberg, M. L., Hodgson, D. C., . . . Spiegler, B. J. (2011). Long-term neurocognitive outcomes in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic Leukemia. *Journal of pediatric hematology/oncology*, *33*(6), 450-458.
- Eiser, C., Davies, H., Jenney, M., Stride, C., & Glaser, A. (2006). HRQOL implications of treatment with dexamethasone for children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer*, *46*(1), 35-39. doi:10.1002/pbc.20432
- Elalfy, M., Ragab, I., Azab, I., Amin, S., & Abdel-Maguid, M. (2014). Neurocognitive outcome and white matter anisotropy in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors treated with different protocols. *Pediatric Hematology and Oncology*, *31*(2), 194-204.
- Felder-Puig, R., Scherzer, C., Baumgartner, M., Ortner, M., Aschenbrenner, C., Bieglmayer, C., . . . Dworzak, M. (2007). Glucocorticoids in the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia and Hodgkin's disease: A pilot study on the adverse psychological reactions and possible associations with neurobiological, endocrine, and genetic markers. *Clinical Cancer Research*, *13*(23), 7093-7100. doi:10.1158/1078-0432.ccr-07-0902
- Goldberg, J. M., Silvermann, L. B., Levy, D. E., Dalton, V. K., Gelber, R. D., Lehmann, L., . . . Asselin, B. L. (2003). Childhood T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: The Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Experience. *Journal of Clinical Oncology*, *21*(19), 3616-3622.
- Gordijn, M. S., van Litsenburg, R. R., Gemke, R., Bierings, M. B., Hoogerbrugge, P. M., van de Ven, P. M., . . . Kaspers, G. J. L. (2012). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and healthy controls. *Psychoneuroendocrinology*, *37*(9), 1448-1456. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.01.014
- Groth-Marnat, G. (2009). *Handbook of psychological assessment* (5th ed.). New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.
- Haupt, R., Novakovic, B., Fears, T. R., Byrne, J., Robinson, L. L., Tucker, M. A., & Reaman, G. H. (1996). Can protocol-specified doses of chemotherapy and radiotherapy be used as a measure of treatment actually received? A CCG/NIH study on long-term survivors of acute lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Epidemiology*, *49*(6), 687-690. doi:http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(96)00029-7
- Hinds, P. S., Hockenberry, M. J., Gattuso, J. S., Srivastava, D. K., Tong, X., Jones, H., . . . Pui, C. H. (2007). Dexamethasone alters sleep and fatigue in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, *110*(10), 2321-2330. doi:10.1002/cncr.23039
- Hochhauser, C. J., Lewis, M., Kamen, B. A., & Cole, P. D. (2005). Steroid-induced alterations of mood and behaviour in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Supportive Care in Cancer*, *13*(12), 967-974. doi:10.1007/s00520-005-0882-8
- Huscher, D., Thiele, K., Gromnica-Ihle, E., Hein, G., Demary, W., Dreher, R., . . . Buttgerit, F. (2009). Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *68*(7), 1119-1124.

- Inaba, H., & Pui, C.-H. (2010). Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet Oncology*, *11*(11), 1096-1106. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70114-5
- Inaba, H., & Pui, C. H. (2010). Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncology*, *11*(11), 1096-1106. doi:10.1016/s1470-2045(10)70114-5
- Kadan-Lottick, N. S., Brouwers, P., Breiger, D., Kaleita, T., Dziura, J., Liu, H. B., . . . Neglia, J. P. (2009). A comparison of neurocognitive functioning in children previously randomized to dexamethasone or prednisone in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, *114*(9), 1746-1752. doi:10.1182/blood-2008-12-186502
- Kayani, S., & Shanon, D. (2002). Adverse Behavioural Effects of Treatment for Acute Exacerbation of Asthma in Children: A Comparison of Two Doses of Oral Steroids. *CHEST*, *122*, 624-628.
- Krull, K. R., Brinkman, T. M., Li, C. H., Armstrong, G. T., Ness, K. K., Srivastava, D. K., . . . Hudson, M. M. (2013). Neurocognitive Outcomes Decades After Treatment for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the St Jude Lifetime Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology*, *31*(35), 4407-+. doi:10.1200/jco.2012.48.2315
- Kunin-Batson, A., Kadan-Lottick, N., & Neglia, J. P. (2014). The contribution of neurocognitive functioning to quality of life after childhood acute lymphoblastic leukemia. *Psycho-Oncology*, *23*(6), 692-699. doi:10.1002/pon.3470
- Marcoux, S., Chapdelaine, A., Robaey, P., Sinnett, D., Krajcinovic, M., & Laverdière, C. (2015). Abstract 1629: Prednisone versus dexamethasone acute toxicity and cumulative doses variations in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Research*, *75*(15 Supplement), 1629. doi:10.1158/1538-7445.am2015-1629
- Marcoux, S., Robaey, P., Gahier, A., Labuda, M., Rousseau, J., Sinnett, D., . . . Krajcinovic, M. (2013). Role of NOS3 DNA Variants in Externalizing Behavioural Problems Observed in Childhood Leukemia Survivors. *Journal of Pediatric Hematology Oncology*, *35*(4), E157-E162. doi:10.1097/MPH.0b013e31828e518d
- Marcoux, S., Robaey, P., Krajcinovic, M., Moghrabi, A., & Laverdiere, C. (2012). Predictive factors of internalized and externalized behavioural problems in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, *58*(6), 971-977. doi:10.1002/pbc.24079
- McGrath, P., & Pitcher, L. (2002). 'Enough is enough': qualitative findings on the impact of dexamethasone reinduction/consolidation for paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Supportive Care in Cancer*, *10*(2), 146-155. doi:10.1007/200520-001-0319-y
- McNeer, J. L., & Nachman, J. B. (2010). The optimal use of steroids in paediatric acute lymphoblastic leukaemia: no easy answers. *British Journal of Haematology*, *149*(5), 638-652. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08192.x
- Mitchell, C. D., Richards, S. M., Kinsey, S. E., Lilleyman, J., Vora, A., Eden, T. O. B., & the Medical Research Council Childhood Leukaemia Working, P. (2005). Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. *British Journal of Haematology*, *129*(6), 734-745. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05509.x

- Mrakotsky, C. M., Silverman, L. B., Dahlberg, S. E., Alyman, M. C. A., Sands, S. A., Queally, J. T., . . . Waber, D. P. (2011). Neurobehavioral Side Effects of Corticosteroids During Active Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia in Children Are Age-Dependent: Report From Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. *Pediatr Blood Cancer*, *57*(3), 492-498. doi:10.1002/pbc.23060
- Mullenix, P. J., Kernan, W. J., Schunior, A., Howes, A., Waber, D. P., Sallan, S. E., & Tarbell, N. J. (1994). Interactions of Steroid, Methotrexate, and Radiation Determine Neurotoxicity in an Animal Model to Study Therapy for Childhood Leukemia. *Pediatric Research*, *35*(2), 171-178. doi:10.1203/00006450-199402000-00009
- Pound, C. M., Clark, C., Ni, A., Athale, U., Lewis, V., & Halton, J. M. (2012). Corticosteroids, Behaviour, and Quality of Life in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia; A Multicentered Trial. *Journal of Pediatric Hematology Oncology*, *34*(7), 517-523. doi:10.1097/MPH.0b013e318257fdac
- Rogers, V. E., Zhu, S., Ancoli-Israel, S., & Hinds, P. S. (2014). Impairment in circadian activity rhythms occurs during dexamethasone therapy in children with leukemia. *Pediatric Blood and Cancer*, *61*(11), 1986-1991.
- Rosen, G., Harris, A. K., Liu, M. X., Dreyfus, J., Krueger, J., & Messinger, Y. H. (2015). The effects of dexamethasone on sleep in young children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Sleep Medicine*, *16*(4), 503-509. doi:10.1016/j.sleep.2014.11.002
- Schimmer, B. P., & Parker, K. L. (2006). Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogues; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In L. L. Brunton (Ed.), *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (11 ed., pp. 1587-1612). USA: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Schunior, A., Mullenix, P. J., Zengel, A. E., Landy, H., Howes, A., & Tarbell, N. J. (1994). Radiation Effects on Growth are Altered in Rats by Prednisolone and Methotrexate. *Pediatric Research*, *35*(4), 416-423.
- Stuart, F. A., Segal, T. Y., & Keady, S. (2005). Adverse psychological effects of corticosteroids in children and adolescents. *Archives of Disease in Childhood*, *90*(5), 500-506. doi:10.1136/adsc.2003.041541
- Vagace, J. M., de la Maya, M. D., Caceres-Marzal, C., Gonzalez de Murillo, S., & Gervasini, G. (2012). Central nervous system chemotoxicity during treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, *84*(2), 274-286.
- van Litsenburg, R. R. L., Huisman, J., Hoogerbrugge, P. M., Egeler, R. M., Kaspers, G. J. L., & Gemke, R. J. B. J. (2011). Impaired sleep affects quality of life in children during maintenance treatment for acute lymphoblastic leukemia: an exploratory study. *Health and Quality of Life Outcomes*, *9*(25). doi:10.1186/1477-7525-9-25
- Veerman, A. J. P. (2003). Diagnosis, Prophylaxis, and Treatment of Central Nervous System Involvement in Acute Lymphoblastic Leukemia. In M. Ching-Hon Pui (Ed.), *Treatment of Acute Leukemias: New Directions for Clinical Research* (pp. 173-180). New Jersey: Humana Press.
- Waber, D. P., Carpentieri, S. C., Klar, N., Silverman, L. B., Schwenn, M., Hurwitz, C. A., . . . Sallan, S. E. (2000). Cognitive sequelae in children treated for acute lymphoblastic

- leukemia with dexamethasone or prednisone. *Journal of Pediatric Hematology Oncology*, 22(3), 206-213. doi:10.1097/00043426-200005000-00004
- Waber, D. P., McCabe, M., Sebree, M., Forbes, P. W., Adams, H., Alyman, C., . . . Silverman, L. B. (2013). Neuropsychological outcomes of a randomized trial of prednisone versus dexamethasone in acute lymphoblastic leukemia: Findings from Dana-Farber Cancer Institute All Consortium Protocol 00-01. *Pediatr Blood Cancer*, 60(11), 1785-1791. doi:10.1002/pbc.24666
- Waber, D. P., Queally, J. T., Catania, L., Robaey, P., Romero, I., Adams, H., . . . Silverman, L. B. (2012). Neuropsychological outcomes of standard risk and high-risk patients treated for acute lymphoblastic leukemia on Dana-Farber ALL consortium protocol 95-01 at 5 years post-diagnosis. *Pediatric Blood and Cancer*, 58(5), 758-765.
- Walsh, L. J., Wong, C. A., Osborne, J., Cooper, S., Lewis, S. A., Pringle, M., . . . Tattersfield, A. E. (2001). Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax*, 56, 279-284.
- Ward, E., DeSantis, C., Robbins, A., Kohler, B., & Jemal, A. (2014). Childhood and adolescent cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 64(2), 83-103.
- Warrington, T. P., & Bostwick, J. M. (2006). Psychiatric Adverse Effects of Corticosteroids. *Mayo Clinic Proceedings*, 81(10), 1361-1367.
- Warris, L. T., van den Heuvel-Eibrink, M. M., den Hoed, M. A. H., Aarsen, F. K., Pieters, R., & van den Akker, E. L. T. (2014). Does Dexamethasone Induce More Neuropsychological Side Effects Than Prednisone in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia? A Systematic Review. *Pediatr Blood Cancer*, 61(7), 1313-1318. doi:10.1002/pbc.24983

Table 3

Concepts and keywords searched in databases for the systematic literature review

Concepts	Keywords
1) Acute lymphoblastic leukemia	Acute lymphoblastic leuk*emia*
2) Population	Child* OR adolescent* OR teen* OR youth OR p*ediatr* OR infan*
3) Corticosteroids	Glucocorticoid* OR corticosteroid* OR steroid* OR prednisone OR prednisolone OR dexamethasone
4) Neuropsychological adverse effects	Psych* OR internaliz* OR externaliz* OR distress OR hypomania* OR mania* OR mood OR emotion* OR affect* OR depress* OR fatigue OR sleep OR delirium OR dementia OR quality of life OR HRQOL OR QOL OR anxiety OR stress OR cognit* OR bipolar OR hyperactiv* OR behavio*r* OR impulsiv* OR obsessi* OR compulsiv* OR agressiv* OR opposition* OR neuro* OR mental OR attention OR learn* OR awareness OR concentrat*

Note. All keywords were searched in title, abstract, keywords, keyword heading word, and heading word.

Table 4

Summary of 22 articles evaluating the adverse neuropsychological effects of corticosteroids in pediatric ALL during on- and off-treatment periods

On-treatment articles								
Authors	Samples	Study design	Measures		Corticosteroids	Summary of results		
	N Age		Domain	Measure	Protocols Doses of CS (mg/m ²)	Emotion	Behaviour	Neurocognition Fatigue/Sleep
Barr, Petrie, Furlong, Rothney, & Feeny. (1997)	18 ALL patients Current age: 11 months – 14 yrs (<i>M</i> = 3 yrs)	Cohort study	Emotion	HU2 HU3	DFCI 87-01 (PRED) DFCI 91-01 (DEX) SR: 878 mg/m ² HR: 2171 mg/m ²	Short-term effects Increased frequency of emotional difficulties at week 2 after 5 days on-CS, compared to week 1, for both protocols. Decreased frequency of emotional difficulties at week 3, after 7 days off-CS.	Not tested	Not tested
de Vries et al. (2008)	41 ALL patients Current age: 2-18 yrs (<i>M</i> = 5.6±3.3)	Cohort study	Emotion Behaviour Neurocognition	CHQ-PF50 PedsQL TM Cancer CHQ-PF50 PedsQL TM Cancer	DCOG ALL-9 (DEX) T1: 608 mg/m ² T2: 1449 mg/m ²	Short-term effects Significantly lower scores on-DEX compared to off-DEX on QoL psychological summary scores (CHQ-PF50). Significantly lower scores on-DEX compared to off-DEX on worry (PedsQL). Long-term effects Significant differences with Dutch norms on mental health and self-esteem (CHQ-PF50) but no significant differences with Dutch norms on psychosocial summary score (CHQ-PF50).	Short-term effects Significantly lower scores on-DEX compared to off-DEX on general behaviour. Long-term effects No significant differences with Dutch norms on general behaviour.	Short-term effects Significantly lower scores on-DEX compared to off-DEX on cognitive subscale. Not tested

Authors	Samples	Study design	Measures	Corticosteroids	Summary of results			
	N Age		Domain	Measure	Protocols Doses of CS (mg/m ²)	Emotion	Behaviour	Neurocognition Fatigue/Sleep
Drigan, Spirito, & Gelber. (1992)	38 ALL patients Current age: 2-9 yrs (<i>M</i> = n/a)	Cohort study	Emotion Behaviour	Conners Parent-Teacher Hyperkinesis Index	DFCI 87-01 (PRED) T1 SR: 318 mg/m ² T1 HR: 618 mg/m ² T2 SR: 678 mg/m ² T2 HR: 1698 mg/m ²	Short-term effects Increased emotional lability, listlessness, depressed mood, and peer relation difficulties during on-PRED periods, with return to baseline during off-PRED periods. Stronger effect for HR patients than SR.	Short-term effects Increased attention span/hyperactivity during on-PRED periods, with return to baseline during off-PRED periods, for SR and HR groups.	Short-term effects Increased sleep disturbance during on-PRED periods, with return to baseline during off-PRED periods, for SR and HR groups.
Eiser, Davies, Jenney, Stride, & Glaser. (2006)	45 ALL patients Current age: 3-18 yrs (<i>M</i> = 7.2±3.8)	Randomized control trial, cohort study	Emotion	PedsQL™4.0 Mothers' perceptions: 7-item scale (clingy, angry, tired, frightened, withdrawn, clumsy, moody)	UK ALL 99/01 PRED and DEX: T1: 319 mg/m ² T2: 709 mg/m ² DEX: T1: 340 mg/m ² T2: 778 mg/m ²	Short-term effects Increased scores from T1 to T2 on: emotional functioning (PedsQL); decreased scores on child difficulties. Long-term effects Scores for T1 and T2 are both below population norms for PedsQL and Mothers' perceptions. No significant differences between PRED and DEX groups for all measures.	Not tested	Not tested
Felder-Puig et al. (2007)	37 ALL patients Current age: 4-18 yrs (<i>M</i> = 9.27±3.96)	Randomized control trial, cohort study	Emotion Behaviour	-CBCL	AIEOP-BFM ALL 2000 (PRED or DEX) 381 mg/m ²	Short-term effects 54% of patients report adverse psychological reactions (APR) (anxiety/depression) at week 1. No significant differences in the development of APR when treated with DEX compared to PRED. Long-term effects 70% patients report APR (anxiety/depression) weeks 5 to 7.	Short-term effects 54% of patients report APR (social withdrawal, attention/hyperactivity, eating behaviours) at week 1. DEX treatments induce higher abnormal eating behaviours than PRED. Long-term effects 70% patients report APR (social withdrawal, attention/hyperactivity, eating behaviours) weeks 5 to 7.	Not tested

Authors	Samples	Study design	Measures	Corticosteroids	Summary of results			
	N Age		Domain	Measure	Protocols Doses of CS (mg/m ²)	Emotion	Behaviour	Neurocognition Fatigue/Sleep
Hinds, et al. (2007)	100 ALL patients Current age: 5.03-18.14 (M = 9.24±3.23)	Cross-sectional	Fatigue/ sleep	Wrist Actigraph SDP FS-C FS-A FS-P	St-Jude Total XV (DEX) LR: 627 mg/m ² SR: 1228 mg/m ³ COG 9904-9905 (DEX) 546 mg/m ³	Not tested	Not tested	Short-term effects Increased sleep duration, actual sleep minutes, total daily sleep minutes, total daily nap minutes, restless sleep, and nocturnal awakenings during the on-DEX period compared to the off-DEX period.
Mrakotsky et al. (2011)	62 ALL patients Current age: 2-17 yrs (M = n/a)	Randomized control trial, cross-sectional	Emotion Behaviour Neurocognition Fatigue/ sleep	CBCL BRIEF CBCL BRIEF CBCL	DFCI 00-01 (PRED or DEX) SR: 843 mg/m ² HR: 1443 mg/m ²	Short-term effects Significantly increased scores during on-CS week for total internalizing problems in preschool children: emotionally reactive, anxious/depressed, and lack of emotional control (< 6 yrs). Return to baseline during the two off-CS weeks. No increased side effects during steroid week for school-age children (≥ 6 yrs).	Short-term effects Significantly increased scores in preschool children during the on-CS week for externalizing problems, inhibitory self-control, and aggressive behaviour. Return to baseline during the two off-CS weeks. No increased side effects during steroid week for school-age children (≥ 6 yrs).	Short-term effects Significantly increased scores in preschool children during the on-CS week for general executive, metacognition, attention problems, and working memory. Return to baseline during the two off-steroid weeks. No increased side effects during steroid week for school-age children (≥ 6 yrs). Steroid type (PRED or DEX) was not a significant predictor of neurobehavioural side effects.
Pound et al. (2012)	43 ALL patients Current age: 3-18 yrs (M = 7.0±4.1)	Cross-sectional	Emotion Behaviour Neurocognition	CBCL DSM-oriented interview PedsQL 3.0 Cancer Module CBCL	DFCI 2005-01 COG AALL0331, AALL0232, AALL0434 PRED or DEX Dose: n/a	Short-term effects Children ≤ 5 yrs had higher CBCL scores in: total problems, internalizing problems, externalizing problems, in 6 of the 7 subscales of the syndrome scales (emotionally reactive, anxious/depressed, somatic complaints, sleep problems,	Short-term effects Children ≤ 5 yrs had higher CBCL scores on externalizing problems and the aggressive behaviour subscale during the on-CS period compared to the off-CS period.	Short-term effects Children ≤ 5 yrs had higher CBCL scores on syndrome attention problems on-CS compared to off-CS.

Authors	Samples	Study design	Measures	Corticosteroids	Summary of results			
	N Age		Domain	Measure	Protocols Doses of CS (mg/m ²)	Emotion	Behaviour	Neurocognition Fatigue/Sleep
Pound et al. (2012)				DSM-oriented interview CBCL PedsQL 3.0 Cancer		attention problems, aggressive behaviour), and in the affective problems of the DSM-oriented scales during the on-CS period compared to the off-CS period	Children ≥ 6 yrs had higher CBCL scores in the externalizing problems scale, aggressive behaviour subscale, and oppositional defiant problems subscale during the on-CS period compared to off-CS period. Older children had larger behavioural changes on DEX compared to those on PRED. No significant differences were found in the younger age group.	
Rogers, Zhu, Ancoli-Israel, & Hinds (2014)	87 ALL patients Current age: 5-18 yrs (M = 8.8±3.3)	Cross-sectional	Fatigue/Sleep	Actigraph FS-C FS-A FS-P	St-Jude Total XV (DEX) COG 9904-9905 (DEX) 900 mg/m ²	Not tested	Not tested	Short-term effects Fatigue increased during the CS treatment and was associated with the decrease of circadian rhythm activity following the start of DEX period.
Rosen, Harris, Liu, Dreyfus, Krueger, & Messinger (2015)	25 ALL patients Current age: 2-9 yrs (M = 4.5)	Cross-sectional	Fatigue/Sleep	Actigraph. CSHQ-P PFS	COG (DEX) Protocol 1991(DEX) Protocol AALL0331 (DEX) Protocol AALL0232 (DEX) Dose: n/a	Not tested	Not tested	Short-term effects Increase in night time sleep duration, bedtime resistance, sleep anxiety, night awakening, and daytime sleepiness reported by parents (CSHQ), and fatigue (PFS) during the on-DEX period compared to the off-DEX period, and return to baseline after the discontinuation of DEX.

Authors	Samples	Study design	Measures		Corticosteroids	Summary of results		
			Domain	Measure	Protocols Doses of CS (mg/m ²)	Emotion	Behaviour	Neurocognition Fatigue/Sleep
van Litsenburg et al. (2011)	17 ALL patients	Cross- sectional	Emotion	CHQ	DCOG ALL10 (PRED and DEX) 664 mg/m ²	Short-term effects No statistically significant differences between on-DEX and off-DEX periods on emotional measures.	Short-term effects No statistically significant differences between on- DEX and off-DEX periods on behavioural measures.	Short-term effects No differences found between on-DEX and off- DEX periods on sleep measures except for a higher score on sleep onset delay, which was higher during the off-DEX period.
	Current age: 2-18 yrs (M = 6.7±.3)		Behaviour Fatigue/Sleep	CHQ CSHQ		Long-term effects Significantly lower scores compared to the norm on the psychosocial summary score, role limitations: emotional/behaviour, mental health, and self-esteem (T1 and T2).	Long-term effects Significantly lower scores compared to the norm for general behaviour (T1 and T2).	Long-term effects Significantly higher scores compared to the norm were found in bedtime resistance, sleep onset delay, sleep anxiety, and night awakening (T1 and T2).

Table 4 continued

Off-treatment articles							
Authors	Samples	Study design	Measures		Corticosteroids	Summary of results	
	N Age		Domains	Measure	Protocols Doses of CS (mg/m ²)	Emotion and Behaviour	Neurocognition Fatigue/Sleep
Buizer, De Sonnevile, Van Den Heuvel-Eibrink, & Veerman (2005)	36 ALL survivors Age at Dx: 4.5-18 yrs (<i>M</i> = 4.85±2.63) Current age: 4.5-18 yrs (<i>M</i> = 10.51±3.95) Time since Dx: Range n/a (<i>M</i> = 5.67±3.36) yrs	Cross-sectional	Neurocognition	ANT	DCLSG ALL-6 and -9: (DEX) ST: 884 mg/m ² IT: 583 mg/m ² ALL-7 and -8: (PRED) ST: 804 mg/m ² IT: 1286 mg/m ²	Not tested	Lower mean score for ALL ST groups compared to healthy controls on only one outcome: reaction time in the shifting-set task. Significantly lower mean scores for ALL IT compared to healthy controls on 3 of 6 speed/stability measures (shifting-set reaction time, sustained attention stability of tempo, visuo-motor stability) and 1 of 4 accuracy measures (attention task). Significantly lower mean scores for ALL IT groups compared to ALL ST groups on: sustained attention stability of tempo, sustained attention error rate, and visuo-motor stability. No significant differences in performance between DEX-based protocols and PRED-based protocols on any outcome measures.
Edelmann et al. (2013)	38 ALL survivors Age at Dx: 3.8-18.6 yrs (<i>M</i> = n/a) Current age: 19.7-32.4 yrs (<i>M</i> = n/a) Time since Dx: 12.0-17.9 yrs (<i>M</i> = n/a)	Cross-sectional	Neurocognition	WASI WJ-III Test of Memory and Learning 2 nd ed.	TOTXIII A (PRED) 1524 mg/m ² TOTXIII B (PRED and DEX) 1932 mg/m ²	Not tested	Significantly worse scores for the DEX group compared to the norm on vocabulary, reading, and math. Significantly lower scores for the DEX group compared to no DEX group on vocabulary, reading, math, immediate word selective reminding, immediate memory for stories, and delayed memory for stories. Significantly better score for no DEX group compared to the norm on delayed memory for stories.
Elalfy, Ragab, Azab, Amin, & Abdel-Maguid (2014)	62 ALL survivors Age at Dx: 2-10 yrs (<i>M</i> = n/a) Current age: 6-18 yrs (<i>M</i> = n/a)	Cross-sectional	Neurocognition	WISC BVRT TMT	CCG 1991, 1961 (DEX) 308 mg/m ² BFM 90 (PRED and DEX) 462 mg/m ²	Not tested	Significant difference for CCG protocol and BFM 90 protocol compared to control group on: total IQ, verbal IQ, performance IQ, correct responses on BVRT, TMT-Part A and TMT-Part B. No significant differences were found between BFM 83 protocol and control group for any of these variables.

Authors	Samples	Study design	Measures	Corticosteroids	Summary of results		
	N Age		Domains	Measure	Protocols Doses of CS (mg/m ²)	Emotion and Behaviour	Neurocognition Fatigue/Sleep
					BFM 83 (PRED and DEX) 392 mg/m ² DCOG		
Gordijn et al. (2012)	43 ALL survivors. Current age: (M = 10.8) Time off treatment: 1.8-6.3 moths (Median = 3.1)	Cross-sectional	Emotion Fatigue/Sleep	CHQ CDI CSHQ ASHQ PedsQL™ MFS	ALL-9 (DEX) NHR: 504 mg/m ² HR: 378 mg/m ² DCOG ALL-10 (PRED and DEX) SR: 392 mg/m ² MR: 1092 mg/m ² HR: 462 mg/m ²	ALL survivors had higher morning cortisol levels comparison to reference group. Peak cortisol levels negatively correlated with behaviour, mental health, and psychosocial total score (CHQ).	Peak cortisol levels negatively are correlated with general fatigue, sleep/rest fatigue, cognitive fatigue, total fatigue (PedsQL ^{RM} MFS).
Kadan-Lottick et al. (2009)	92 SR ALL survivors Age at Dx: 1-9.99 yrs (M = 3.3±1.2) Current age: 6-16.99 yrs (M = n/a) Time off treatment: M = 9.8±0.6 yrs	Cross-sectional	Neurocognition	WISC-IV WIAT-II-A CMS CPT II	CCG 1922 (PRED and DEX) 1218 mg/m ²	Not tested	Scores of the DEX group are not below 1 SD from the norm mean in: intelligence, most academic achievement scores, processing speed, and attention/concentration. No significant overall differences in neurocognitive and academic performance scores between the PRED and DEX groups. The only one significant difference was on word reading, which was better in the PRED group compared to the DEX group.
Krull et al. (2013)	1 0114 ALL survivors Age at Dx: M = 6.6 yrs Current age: ≥ 18 yrs (M = 33) Time off treatment M = 26 yrs	Cross-sectional	Neurocognition	WASI W-J III WAIS Third Ed. CPT-II California Verbal Learning Test-Second Edition: memory	SJCRH TOTAL Therapy (TOTAL II to TOTAL XIII) (PRED) Dose: n/a	Not tested	In multivariate models, DEX exposure was associated with an increased risk for impairment in attention and executive function.

Authors	Samples	Study design	Measures		Corticosteroids	Summary of results	
	N Age		Domains	Measure	Protocols Doses of CS (mg/m ²)	Emotion and Behaviour	Neurocognition Fatigue/Sleep
Kunin-Batson, Kadan-Lottich, & Neglia (2014)	263 ALL survivors Age at Dx: 4.8-13.7 yrs (<i>M</i> = 3.9) Current age: 7.6-17.0 yrs (<i>M</i> = 13.1) Time since Dx: 4.8- 13.7 yrs (<i>M</i> = 9)	Cross-sectional	Emotion Neurocognition	PedsQL 4.0 WISC-IV WIAT-II Conners CPT-II Beery visual-motor integration	CCG 1922 (PRED and DEX) 1218 mg/m ² CCG 1952 PRED group: 1248 mg/m ² DEX group: 1408 mg/m ²	Lower psychosocial, emotional, social and school QoL (child and parent reports) than norms. Means are above the cut-off at risk for impaired QoL. Type of CS is not related to impaired QoL.	Frequencies of neurocognitive impairment were within the general population expectation. Mean neurocognitive performance across domains was within the average range of population norms. Processing speed and visual-motor integration skills are the only scores lower than norms. Type of CS is not related to impaired neurocognitive functions.
Marcoux, Robeay, Krajinovic, Moghrabi, & Laverdière (2012)	138 ALL survivors Age at Dx: 0-17 yrs (<i>M</i> = 6.0±4.3) Current age: n/a Time since Dx: n/a	Cohort study	Emotion Behaviour	CBCL	DFCI 91-01 (PRED and DEX) DFCI 95-01 (PRED) 2215 mg/m ²	Decrease of internalized problems between time of Dx and 4 years after. No significant higher proportion of internalizing problems 4 years after Dx than norms. Externalized behavioural problems were within norm range.	Not tested
Mitchell et al. (2005)	1603 ALL survivors Age at Dx: 1-18 yrs. (<i>M</i> = n/a) Current age: n/a Time since Dx: 1-5 yrs (<i>M</i> = n/a)	Cross-sectional	Emotion Behaviour	Measures are not mentioned. Description: mood swings, lability, depression, delusional psychoses, violence toward self or others.	UKALL97 UKALL97/99 PRED: 1018 mg/m ² DEX: 1056 mg/m ²	Significantly higher frequency of emotional and behavioural difficulties in the DEX group compared to the PRED group.	Not tested

Authors	Samples	Study design	Measures		Corticosteroids	Summary of results	
			Domains	Measures	Protocols Doses of CS (mg/m ²)	Emotions and Behaviours	Neurocognition Fatigue/Sleep
Waber et al. (2000)	67 ALL survivors Age at Dx: 1.7-10 yrs (<i>M</i> = 4.5) Current age: 6-12 yrs (<i>M</i> = 8.5) Time since Dx: 1.5-5.2 yrs (<i>M</i> = 3.9)	Cross-sectional	Neurocognition	WISC-R WJ-III-R WRAT-R ROCF	DFCI 87-01 (PRED) 2148 mg/m ² DFCI 91-01 (PRED and DEX) 2283 mg/m ²	Not tested	Significantly lower scores for the DEX group compared to the PRED group on reading comprehension and arithmetic calculation (WJ-R), working memory, and sensitive to learning disabilities (ROCF).
Waber, McCabe, Sebre, et al. (2013)	170 ALL survivors Age at Dx: 1-17.6 yrs (<i>M</i> : n/a) Current age: 6.3-23.2 yrs (<i>M</i> : n/a) Time after Dx: n/a	Randomized control trials, cross-sectional	Emotion Behaviour Neurocognition	BASC-2 BASC-2 BRIEF WASI WISC-III ROCF TOMAL WJ-III	DFCI 00-01 (PRED vs. PRED and DEX) 1518 mg/m ³	No significant differences between the DEX and PRED group on emotional and behavioural measures.	The only statistically significant difference was on the WASI Matrix Reasoning, on which PRED group performed better compared to DEX group.

Abbreviations. ALL, Acute Lymphoblastic Leukemia; ANT, Amsterdam Neuropsychological Tasks; ASHQ, Adolescents Sleep Habits Questionnaire; BASC-II, Behavioural Assessment System for Children-2ST, Standard Treatment; BRIEF, Behavioural Rating Inventory of Executive Function; BSI-18, Brief Symptom Inventory-18; BVMI, Beery Test of Visual-Motor Integration; BVRT, Benton visual retention; CAR, Cortisol Awakening Response; CBCL, Child Behaviour Checklist; CDI, Children's Depression Inventory; CHQ, Child Health Questionnaire; CHQ-PF50, Child Health Questionnaire 50 items parent form; CMS, Children's Memory Scale; CPT II, Conner's Continuous Performance Test II; CPTHI, Conners Parent-Teacher Hyperkinesis Index; CS, Corticosteroids; CSHQ, Children's Sleep Habits Questionnaire; CSHQ-P, Child Sleep Habits Questionnaire-Parent proxy; CVLT 2nd, California Verbal Learning Test-2nd ed.; DCLSG, Dutch Childhood Leukemia Study Group; DEX, Dexamethasone; FS-A, Fatigue

Scale-Adolescent; FS-C, Fatigue Scale-Children; FS-P, Fatigue Scale-Parent; HR, High risk; HUI2: Health Utilities Index 2; HUI3: Health Utilities Index 3; IT, Intensified Treatment; MR, Medium risk; NHR, Non-high risk; PedsQL™ Cancer Version, Pediatric Cancer Quality of Life Inventory 3.0 Acute Cancer Version; PedsQL™4.0, Pediatric Quality of Life 4.0 Generic core scales; PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale; PFS: Parent Fatigue Scale : parent's perception of their child's fatigue; PRED, Prednisone; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; ROCF, Rey-Osterrieth Complex Figure; SDP, Sleep Diary-Parent; SR, Standard risk; TMT, Trail Making test; TOMAL, Test of Memory and Learning; T1, Time 1; T2, Time 2; WAIS-III.: Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition; WASI: Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence; WIAT II-A, Wechsler Individual Achievement Test-Second Edition-Abbreviated; WISC-III, Wechsler Intelligence Scale for Children-III; WISC-IV, Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition; WISC-R, Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised; WJ-III, Woodcock-Johnson Psychoeducational Battery-III; WJ-R, Woodcock-Johnson Psychoeducational Battery-Revised; WJTA-II, Woodcock-Johnson-Test of Achievement-II; WRAT-R, Wide Range Achievement Test-Revised.

Table 5

Instruments used to measure emotions, behaviours, neurocognitions, and fatigue/sleep difficulties in 22 articles

Psychological domain	Acronym	Instrument	Scales (function)	N articles	References
Emotion	BASC-II	Behavioural Assessment System for Children-II	Internalizing problems	1	Waber et al. (2013)
	BRIEF	Behavioural Rating Inventory of Executive Function	Emotional control	1	Mrakotsky et al. (2011)
	CBCL	Child Behaviour Checklist	Total internalizing problems: anxious/depressed, somatic complaints, emotionally reactive	4	Felder-Puig et al. (2007), Marcoux et al. (2012), Mrakotsky et al. (2011), Pound et al. (2012a)
	CDI	Children's Depression Inventory	Depressive symptoms	1	Gordijn et al. (2012)
	Checklist of Common Complaints of potential side effects of corticosteroids	Checklist of Common Complaints of potential side effects of corticosteroids	Affective and anxiety problems	1	Pound et al. (2012a)
	CHQ CHQ-P50	Child Health Questionnaire Child Health Questionnaire-Parent form 50 items	Psychosocial summary score, role limitations: emotional/behavioural, mental health, self-esteem	3	Gordijn et al. (2012a), de Vries et al. (2008), van Litsenberg et al. (2011)
	CPTHI	Conners Parent-Teacher Hyperkinesia Index	Emotional lability	1	Drigan et al. (1992)
	HUI2	Health Utility Index 2	Emotion: happy, worry, fretful, angry, irritable, anxious, depressed, or night terrors	1	Barr et al. (1997)
	HUI3	Health Utility Index 3	Emotion: happy to so unhappy	1	Barr et al. (1997)
	PedsQL™ 3.0 Cancer	Pediatric Quality of Life Acute Cancer Version	Procedural anxiety, treatment anxiety, worry, perceived physical appearance, communication	2	de Vries et al. (2008), Pound et al. (2012a)

	PedsQL™4.0	Pediatric Quality of Live 4.0	Psychosocial, emotional and social functioning	2	Eiser et al. (2006), Kunin-Batson et al. (2014)
Behaviour	BASC-II	Behavioral Assessment System for Children-2	Externalizing problems: behavioural symptoms index, adaptive skills	1	Waber et al. (2013)
	BRIEF	Behavioral Rating Inventory of Executive Function	Inhibitory self control, behaviour regulation	2	Mrakotsky et al. (2011), Waber et al. (2013)
	CBCL	Child Behaviour Checklist	Total externalizing problems: withdrawn, aggressive problems	4	Felder-Puig et al. (2007), Marcoux et al. (2012), Mrakotsky et al. (2011), Pound et al. (2012a)
	Checklist of common complaints of potential side effects of corticosteroids	Checklist of common complaints of potential side effects of corticosteroids	Oppositional defiant problems	1	Pound et al. (2012a)
	CHQ CHQ-P50	Child Health Questionnaire Child Health Questionnaire Parent form 50 items	General behaviour	3	Gordijn et al. (2012), de Vries et al. (2008), van Litsenberg et al. (2011),
	CPTHI	Conners Parent-Teacher Hyperkinesis Index	Attention span/hyperactivity	1	Drigan et al. (1992)
	Neurocognition	ANT	Amsterdam Neuropsychological Tasks	Speed/stability and accuracy measures on: feature identification, memory search, shifting set, sustained attention, visuo-motor control	1
BRIEF		Behaviour Rating Inventory of Executive Function	General executive function, metacognition, working memory, plan memory	2	Mrakotsky et al. (2011), Waber et al. (2013)
BVMI		Beery Test of visual-motor integration	Visual-motor integration	1	Kunin-Batson et al. (2014)

BVRT	Benton Visual Retention	Visual perception, visual memory, visuo-constructive abilities	1	Elalfy et al. (2014)
Checklist of common complaints of potential side effects of corticosteroids	Checklist of common complaints of potential side effects of corticosteroids	Attention deficit/Hyperactivity problem	1	Pound et al. (2012a)
CMS	Children's Memory Scale	Memory: general memory index score, visual memory immediate index score, verbal memory immediate index score	1	Kadan-Lottick et al. (2009)
CPT II	Conner's Continuous Performance Test-II	Attention-concentration: processing speed, sustained attention, response speed/consistency, impulse control	3	Kadan-Lottick et al. (2009), Krull et al. (2013), Kunin-Batson et al. (2014)
CVLT 2 nd ed.	California Verbal Learning Test-2 nd ed.	Memory	1	Krull et al. (2014)
PedsQL TM 3.0 Cancer	Pediatric Quality of Life 3.0 Cancer Version	Cognitive subscale	2	De Vries et al. (2008), Pound et al. (2012a)
ROCF	Rey-Osterrieth Complex Figure	Copy (perceptual organization/executive function), immediate and delayed recall (memory for complex visual material)	2	Waber et al. (2013, 2000)
TMT	Trail Making Test	Visual search, scanning, speed of processing, mental flexibility, executive functions	1	Elalfy et al. (2014)
TOMAL	Test of Memory and Learning	Immediate and delayed recall (memory for complex verbal)	1	Waber et al. (2013)
WAIS-III, WASI, WISC, WISC-R, WISC-III, WISC-IV	Wechsler Adult Intelligence Scale-III Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence Wechsler Intelligence Scale for Children	Intelligence (IQ), vocabulary (knowledge/reasoning), matrix reasoning (non-verbal reasoning), digit span (working memory), coding (processing speed)	7	Elalfy et al. (2014), Edelman et al. (2013), Kadan-Lottick et al. (2009), Waber et al. (2013, 2000), Krull et al. (2013), Kunin-Batson et al. (2014)

	WIAT-II-A	Wechsler Individual Achievement Test-Second Edition-Abbreviated	Academic achievement: reading, spelling, numerical operations	2	Kadan-Lottick et al. (2009), Kunin-Batson et al. (2014)
	WJ-III, WJ-R	Woodcock-Johnson Psychoeducational Battery	Letter-word identification, passage comprehension (reading comprehension), mathematics calculation	2	Waber et al. (2013, 2000)
	WJTA-II	Woodcock-Johnson-Test of Achievement-II	Academics, letter-word identification, calculation	2	Edelmann et al. (2013), Krull et al. (2013)
	WRAT-R	Wide Range Achievement Test-Revised	Spelling	1	Waber et al. (2000)
	Test of memory and learning 2 nd ed.	Test of memory and learning 2 nd ed.	Word selective reminding, visual selective reminding, memory for stories, paired recall, facial memory subtests	1	Edelmann et al. (2013)
Fatigue/sleep	Actigraphy	Actigraphy	Sleep time, wake time, number of wake episode during night, wake after sleep onset, daytime naps, sleep-onset latency, early-morning awakenings	3	Rosen et al. (2015), Hinds et al. (2007a), Rogers et al. (2014)
	CBCL	Child Behaviour Checklist	Sleep problems	1	Mrakotsky et al. (2011)
	CSHQ CSHQ-P ASHQ	Child Sleep Habits Questionnaire CSHQ-Parent proxy Adolescent Sleep Habits Questionnaire	Bedtime resistance, sleep onset, delay, sleep duration, sleep anxiety, night awakening, parasomnia, sleep disordered breathing, daytime sleepiness	3	Gordijn et al. (2012), van Litsenberg et al. (2011), Rosen et al. (2015)
	FS-C, FS-A, FS-P	Fatigue Scale-Children, Fatigue Scale-Adolescent, Fatigue Scale-Parent	Fatigue total score	3	Rosen et al. (2015), Hinds et al. (2007a), Rogers et al. (2014)
	PedsQL MFS	Pediatric Quality of Life Multidimensional Fatigue Scale	Total, general sleep/rest, and cognitive fatigue	1	Gordijn et al. (2012)
	SDP	Sleep Diary-Parent	Parent's daily perceptions of their child's sleep: sleep time, difficulty falling asleep, enough sleep, wake up at night, sleep restlessly, nap during day, tired during day, usual energy	1	Hinds et al. (2007a)

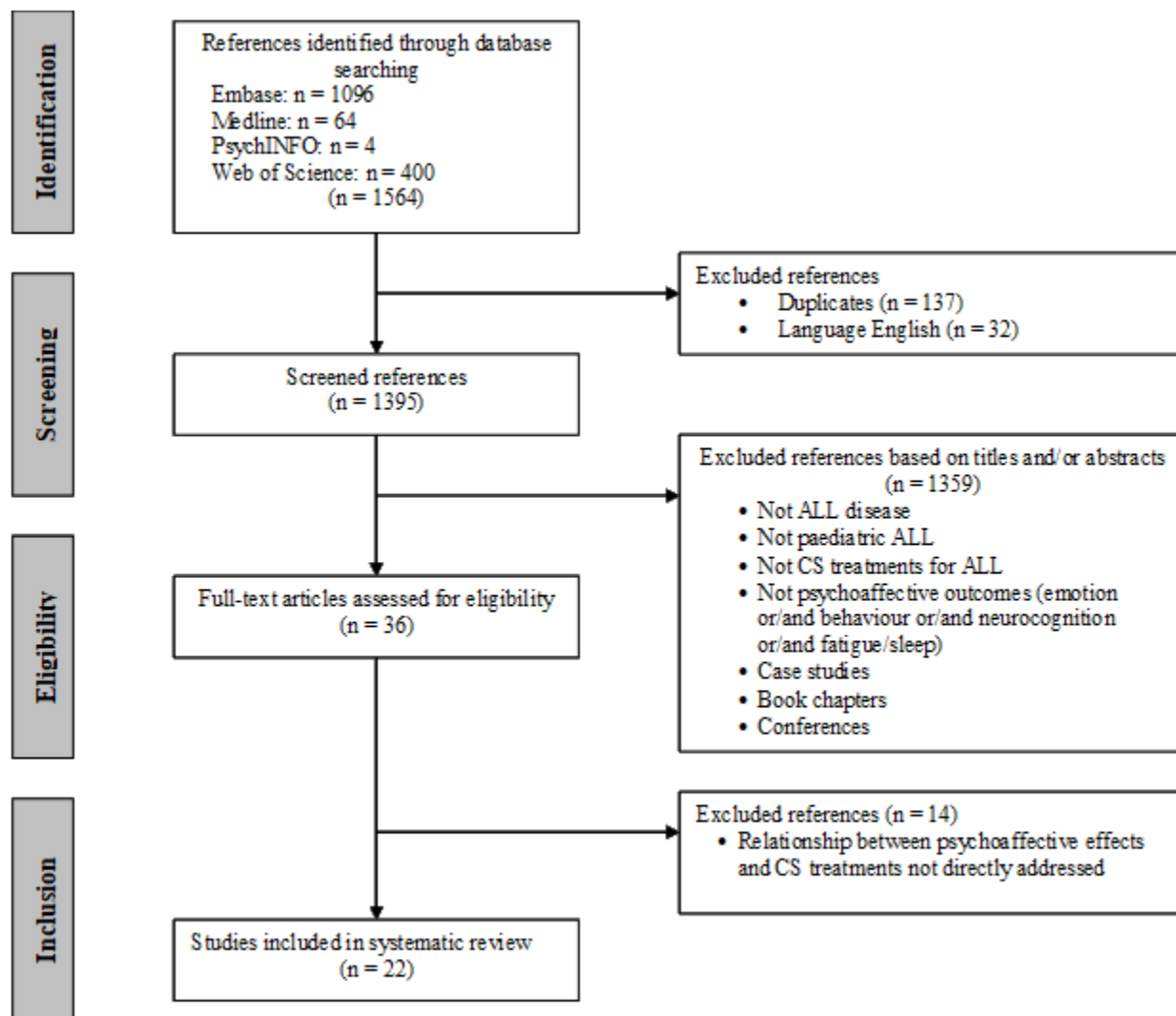


Figure 11. Flow chart of studies included in the systematic review.

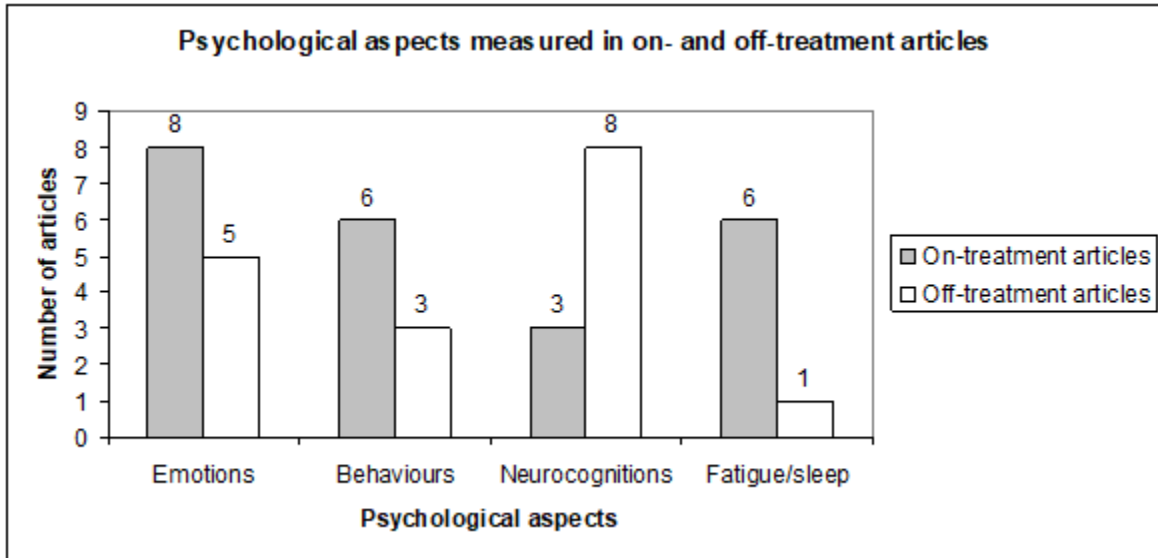


Figure 12. Number of articles (total = 22) on the effect of corticosteroids (CS) treatment on four domains of neuropsychological outcomes in children treated for acute lymphoblastic leukemia (ALL).

One article can evaluate different neuropsychological domains. Articles are separated according to the time when the neuropsychological measures were evaluated. There are 11 articles studying on-treatment CS effects, and 11 articles evaluating off-treatment effects.

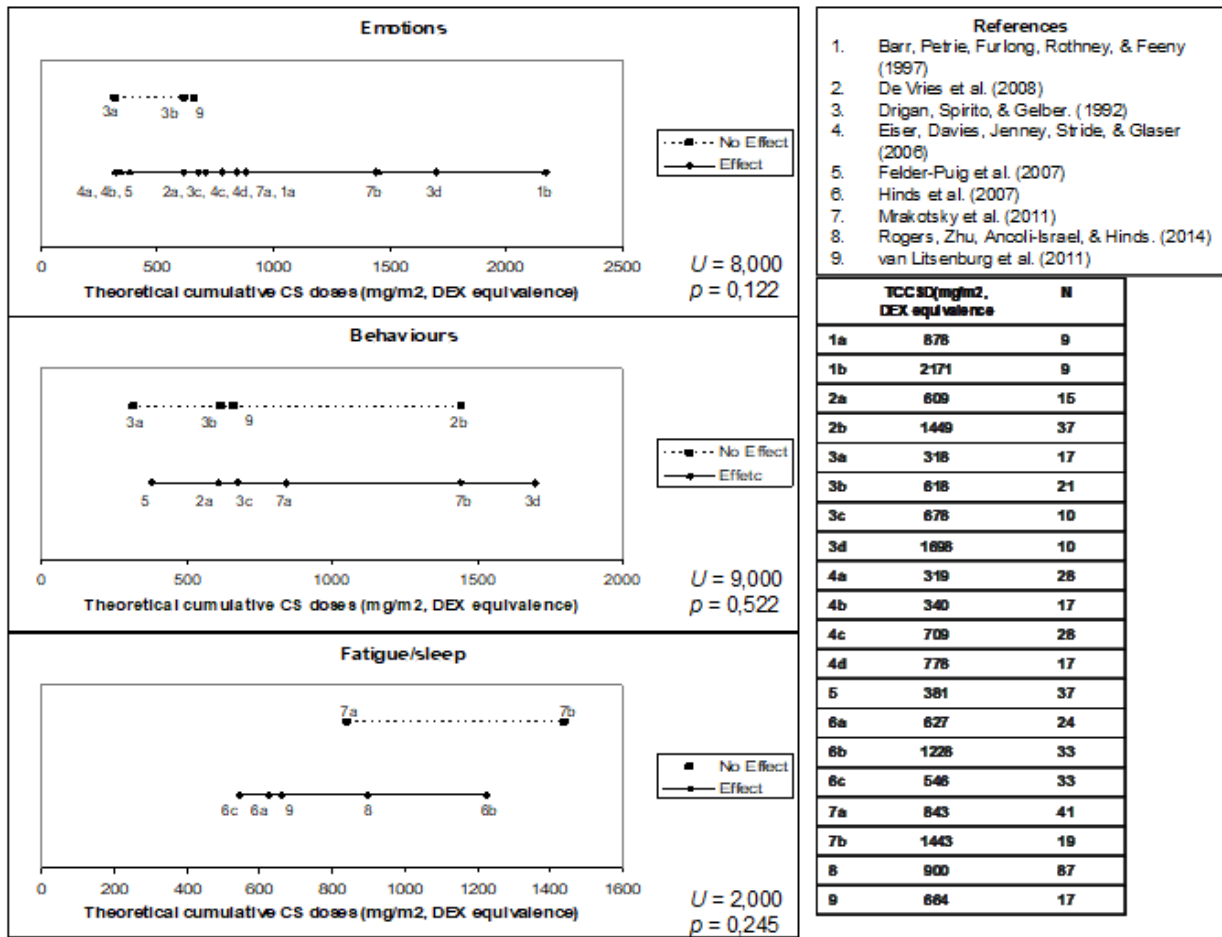


Figure 13. Theoretical cumulative corticosteroids doses (TCCSD) and adverse neuropsychological effects (emotion, behaviour, fatigue/sleep) among on-treatment groups (total = 20).

One article can be separated into different groups of patients according to the cumulative CS dose received. "Effect" refers to outcomes which scores are above the validated clinical cut-off points of the measures, or by a significant difference between on- and off-CS consecutive treatment periods, and "No Effect" refers to no significant scores or no significant difference between on- and off-CS consecutive treatment periods. There is no comparison for the neurocognitive domain as all on-treatment groups report significant neurocognitive effects. For example, on emotion outcomes, three groups of patients (references: 3a, 3b, 9) reported no significant emotional problems with cumulative CS doses ranging 317 mg/m²-664mg/m², compared to 12 groups with significant emotional problems (references: 1a, 1b, 2a, 3c, 3d, 4a, 4b, 4c, 4d, 5, 7a, 7b) with cumulative doses ranging 319 mg/m²-2171mg/m².

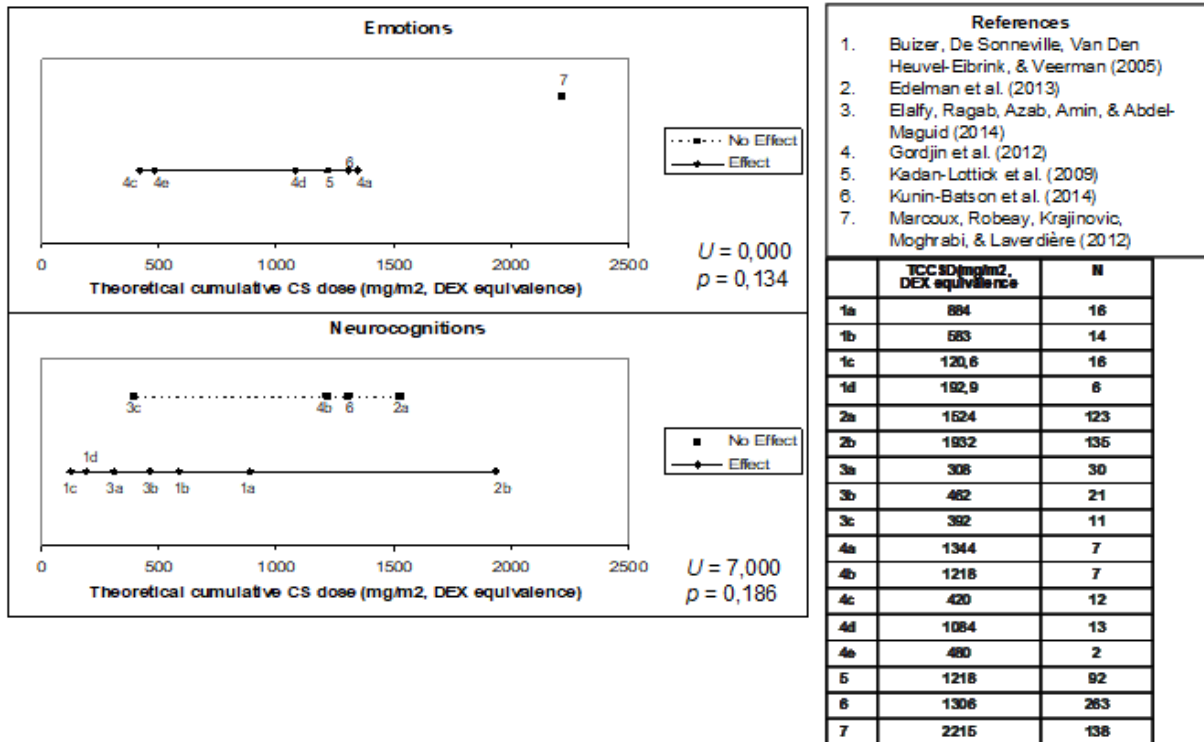


Figure 14. Theoretical cumulative corticosteroids doses (TCCSD) and adverse neuropsychological effects (emotion and neurocognition) among off-treatment groups (total = 17).

One article can be separated into different groups of survivors according to the cumulative CS dose received. "Effect" refers to outcomes which scores are above the validated clinical cut-off points of the measures, and "No Effect" refers to no significant scores on measures. Behaviour and fatigue/sleep domains are not presented because there is only one group evaluating these adverse psychological effects. For example, on emotion outcomes, there is one group of survivors (references: 7) reported no significant emotional problems with a cumulative CS dose of 2215 mg/m², compared to 6 groups (references: 4a, 4c, 4d, 4e, 5, 6) with cumulative doses ranged between 420 mg/m² to 1344 mg/m².

Chapitre 5

**An exploratory study of the contributing factors of mixed
anxious-depressive distress, depression and anxiety among
childhood acute lymphoblastic leukemia survivors**

Introduction

Lymphoblastic leukemia is the most frequent childhood cancer accounting 29% of cancer cases among children and adolescents (birth to 19 years) in United States, between 2011 and 2015 (Siegel, Miller, & Jemal, 2019). With the increase up to 90% of the 5-years survival since the past few decades, the objectives of cancer treatments are not still only to increase survival rates but also to reduce adverse treatment late effects (Howlader et al., 2019; Société canadienne du cancer et Institut national du cancer du Canada, 2008).

The common protocol treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia (cALL) is composed of chemotherapy administered at different doses and phases during treatment trajectory (induction, consolidation/intensification, maintenance/continuation) (Société Canadienne du Cancer, 2018). Different chemotherapeutic substances are used in cALL treatment protocols, among others: methotrexate (formerly known as amethopterin), vincristine, and doxorubicin (Société Canadienne du Cancer, 2018). In 1970s, cranial radiotherapy was replaced progressively with intrathecal chemotherapy, because of the high long-term neurotoxicity of cranial radiations (Pui & Evans, 2013). Several studies report significant lower long-term neurotoxicity of intrathecal chemotherapy compared to cranial radiation (Cheung & Krull, 2015; Iyer, Balsamo, Bracken, & Kadan-Lottick, 2015). However, even if chemotherapy is considered less harmful than cranial radiation, chemotherapy can also have negative impairments on brain development (Moleski, 2000; van der Plas et al., 2015). Chemotherapy is associated with neurocognitive late effects among ALL survivors, which may affect mental health, school performance, job success, and which are associated with a lower quality of life (Brinkman et al., 2016; Khan et al., 2014; A. Kunin-Batson, Kadan-Lottick, & Neglia, 2014;

van der Plas et al., 2015). Methotrexate is the principal chemotherapeutic substance studied in association with psychological late effects among childhood cancer survivors (Brinkman et al., 2016; Jacola et al., 2016; Liu et al., 2018). In a study of the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) by Brinkmann and colleagues (2016), intrathecal methotrexate treatment is associated with global symptoms as behavioral, social and emotional difficulties (Or: 1.5; 95% CI: 0.9 to 2.4) among adolescents survivors of childhood cancer (Brinkman et al., 2016). An other study reports association between vincristine and internalizing and externalizing behavioral outcomes, especially depressive symptoms, anxious symptoms, attention deficits, and social withdrawal among childhood brain tumor survivors (Holmquist & Scott, 2002). To date, there are no studies on the potential psychological effects of doxorubicin, a chemotherapeutic agent, among patients and survivors in oncology. However, two studies show associations between anxiety behavioral impairments (aversiveness versus exploratory behaviors face to an anxiogenic situation) and the use of doxorubicin treatments among rats (Kitamura et al., 2015; Merzoug, Toumi, Boukhris, Baudin, & Tahraoui, 2011).

In addition to chemotherapy, cranial radiation could be administered to cure childhood acute lymphoblastic leukemia who have a more high-risk status of ALL. Cranial radiotherapy is associated with psychological late effects as depression, anxiety, attention deficit disorders, and antisocial behaviors among childhood cancer survivors (Campbell et al., 2007; Janzen & Spiegler, 2008; Reddick et al., 2006; Schultz et al., 2007; Zeltzer et al., 2008).

Corticosteroids, like dexamethasone and prednisone, are also essential components of cancer treatments. Corticosteroids are administered at different times during treatment. Corticosteroids treatments for childhood cancer could cause short- and long-term adverse neuropsychological effects as depression, anxiety, antisocial behaviors, attention deficits, and

memory problems (Brinkman et al., 2016; Butler & Haser, 2006; Fuemmeler, Elkin, & Mullins, 2002; Janzen & Spiegler, 2008; Patten & Neutel, 2000; Schultz et al., 2007).

Childhood cancer survivors are vulnerable to psychological long-term difficulties. Effectively, childhood cancer survivors are significantly more at risk than the healthy population to present: attention deficits (28 % vs 10%) (Brinkman et al., 2016; Liu et al., 2018), hyperactivity and impulsivity (26% vs 10%) (Liu et al., 2018), antisocial and oppositional behaviors (20% vs 10%) (Liu et al., 2018; Schultz et al., 2007), depressive symptoms (28% vs 15%), anxious symptoms (24% vs 15%) (Brinkman et al., 2016; A. S. Kunin-Batson et al., 2016; Schultz et al., 2007), post-traumatic stress (9% vs 2%) (Stuber et al., 2010), and social withdrawal (18% vs 12%) (Brinkman et al., 2016; Jacola et al., 2016). In previous researches, these psychological difficulties have been associated to different individual and treatment-related factors, including sex, age at diagnosis, and cranial radiotherapy (Brinkman et al., 2016; Janzen & Spiegler, 2008; Zeltzer et al., 2008). Many studies show associations between the presence of radiotherapy, chemotherapy (particularly methotrexate) and corticotherapy in treatments for childhood cancer patients, and adverse psychological effects. However, results are inconsistent among the literature (Buizer, de Sonnevile, van den Heuvel–Eibrink, & Veerman, 2005; Butler & Haser, 2006; Campbell et al., 2007; de Vries et al., 2008; Edelmann et al., 2013; Eiser, Davies, Jenney, Stride, & Glaser, 2006; Elalfy, Ragab, Azab, Amin, & Abdel-Maguid, 2014; Janzen & Spiegler, 2008; Marcoux, Robaey, Krajcinovic, Moghrabi, & Laverdière, 2012; McGrath & Rawson-Huff, 2010; Mrakotsky et al., 2011; Pound et al., 2012; Reddick et al., 2006; Schultz et al., 2007; van Litsenburg et al., 2011; Zebrack et al., 2002; Zeltzer et al., 2008). There are contradictory results among studies on the predictive factors of psychological late effects among childhood cancer survivors. As example, studies among adults

survivors of childhood cancer did not observe significant association between radiotherapy and psychological distress (Michel, Rebholz, von der Weid, Bergstraesser, & Kuehni, 2010; Zebrack et al., 2002). Other studies did not observe significant association between chemotherapeutic treatments and emotional distress among children and adults survivors of pediatric cancer (A. S. Kunin-Batson et al., 2016; Michel et al., 2010; Zeltzer et al., 2008).

There are very few studies which evaluate specifically the associations between each specific substance of chemotherapy (e.g. vincristine, doxorubicin) and psychological distress among childhood cancer survivors.

The objective of the present study was to contribute to the current knowledge on predictive treatment-related factors of psychological distress among childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. Based on the results of the current literature cited above, our hypotheses are that mixed anxio-depressive distress, depression and anxiety will be significantly associated with the cumulative doses of radiation, methotrexate, dexamethasone and prednisone. The relations between psychological adverse effects and de cumulative doses of vincristine and doxorubicin are exploratory analysis, therefore we can not suggest hypothesis considering the lack of supports in the literature.

The aim of our study was to identify retrospective contributing factors to the presence of mixed anxio-depressive distress (depression and/or anxiety), depression and anxiety among childhood acute lymphoblastic leukemia (cALL) survivors. We have controlled for sex, age at diagnosis, time since treatment and risk status of ALL (standard risk, high risk and very high risk). We focused on treatment factors as predictors: cumulative dosages of radiotherapy, cumulative dosages of different chemotherapeutic substances (methotrexate, vincristine and

doxorubicin), and cumulative doses of corticotherapeutic agents (dexamethasone and prednisone).

Methods

Study design

This study is an analysis of cross-sectional data collected by a Canadian Dana Farber Cancer Institute (DFCI) treatment center among leukemia survivors: the Sainte-Justine University Health Centre (SJUHC, Montreal, Canada, N = 212). Detailed psychological description of survivors of pediatric ALL are collected to describe their current status as part of a cohort biomarkers follow-up. The present study evaluates explicative models of mixed anxio-depressive distress (depression and/or anxiety), depression and anxiety among cALL survivors, with sociodemographic and treatment characteristics (sex, age at diagnosis, time since treatment, risk status of ALL, cumulative dose of radiotherapy, cumulative doses of chemotherapy, and cumulative doses of corticotherapy).

Sample

The sample of this study includes 212 pediatric cancer survivors (N = 84; 40% adolescents, 13-18 years old; N = 128; 60% adults > 18 years old; 49% males; 51% females) treated for cALL with the Dana Farber Cancer Institute protocols since 1989, being at least 5 years from diagnosis with no recurrence. These childhood cancer survivors were recruited from the PÉTALE project of the SJUHC (*Prévenir les Effets Tardifs des traitements de la Leucémie aigüe lymphoblastique chez l'Enfant*). Recruitment was doing between February 2013 to May 2016. The sample of the present study represents 65 % (N = 212) of the total childhood ALL patients treated at the SJUHC (N = 326; *Figure 15*). Table 6 presents the sociodemographic and treatment characteristics of the 212 cALL survivors of the present study.

Measures

Sociodemographic data were assessed such as sex and current age at diagnosis, via a self-report questionnaire. The cancer and treatment related data such as risk status of ALL and ALL treatments received were collected from the medical files. The psychological status was evaluated with standardized self-report instruments. Mixed anxio-depressive distress (depression and/or anxiety), depression and anxiety were evaluated with the *Brief Symptom Inventory-18* (BSI-18), administered for participants aged > 18 years, and the *Beck Youth Inventory* depression and anxiety modules (BYI-AD), administered for participants aged ≤ 18 years. The cut-point of $T \geq 60$ on the BYI-AD was used to identify cases of depression and anxiety among adolescents ≤ 18 years (Beck, Beck, Jolly, & Steer, 2005). This cut-point is related to moderate to severe depression or anxiety on the BYI-AD (Beck et al., 2005). The cut-point $T \geq 63$ was used to identify cases of depression and anxiety among adults > 18 years, according to the BSI-18 manual (Derogatis & Melisaratos, 1983). The presence of mixed anxio-depressive distress (depression and/or anxiety) was associated with a T score ≥ 60 on the BYI-D and/or on the BYI-A among adolescents, and a T score ≥ 63 on the BSI-18, on depression and/or anxiety scales among adults. The reliability of the BSI-18 (18 items) in this study were $\alpha = 0.80$ (depression, 6 items) and $\alpha = 0.81$ (anxiety, 6 items). Reliability indices of the BYI-AD were: $\alpha = 0.91$ for the depression module (20 items), and $\alpha = 0.90$ for the anxiety module (20 items).

Statistical analysis

We used descriptive statistics to characterize sample composition. Parametric (T tests, F; eta-squared, η^2) and non-parametric tests (chi-squared tests, χ^2 ; Cramér's V, ϕ_c) were used to

evaluate the differences among sex groups on sociodemographic and psychological measures, and the differences among age groups on sociodemographic and psychological measures. We conducted univariate logistic regression to measure the odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (CIs), for each independent variable associated with the dependent variables. The dichotomous dependent variables were: 1) the presence or absence of mixed anxio-depressive distress (depression and/or anxiety, absence = 0, presence = 1) measured with the BSI-18 and the BYI-AD; 2) the presence or absence of depression, measured with the BSI-18 and the BYI-D; and 3) the presence or absence of anxiety measured with BSI-18 and BYI-A. Odds ratios were adjusted for sex, age at diagnosis, time since diagnosis and risk status (standard risk = SR, high risk = HR, very high risk = VHR). We adjusted odds ratios for these variables identified as predictive factors in literature, because we wanted to isolate the associations between treatments' variables (radiotherapy, chemotherapy and corticotherapy) and the emotional distress outcomes. The independent variables were: 1) cumulative dose of radiotherapy (Gy); 2) cumulative dose of methotrexate (mg/m^2); 3) cumulative dose of vincristine (mg/m^2); 4) cumulative dose of doxorubicin (mg/m^2); 5) cumulative dose of dexamethasone (mg/m^2); and 6) cumulative dose of prednisone (mg/m^2). We used the significance of $p \leq 0.05$ and $p \leq 0.01$ to evaluate the associations between independent variables and dependent variables. To evaluate the presence of intercorrelations between independent variables, we used Pearson correlation coefficients (r). The sample size ($N = 212$) was sufficient to conduct the logistic regression analysis with 4 controlled variables and 6 independent variables, as the criteria of Hosmer, Lemeshow, & Sturdivant (2013), which suggests to have a minimum of 10 observations for each independent variable (Hosmer, Lemeshow, & Sturdivant,

2013; Yergeau & Poirier, 2013). To conduct statistical analysis, we used the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 24).

Results

A preliminary analysis shows that in the present sample 16% (N = 34; 95% CI = 12-22%) of survivors report significant levels of mixed anxious-depressive distress as measured on the BYI-AD, and on the BSI-18, 11% (N = 23; 95% CI = 7-16%) report significant levels of depression only, and 10% (N = 21; 95% CI = 6-15%) have significant levels of anxiety only. Table 7 presents the specific results of the frequencies of mixed anxio-depressive distress, depression and anxiety among the total sample and the different age groups (adolescents, 13-18 years; and adults, > 18 years).

There is no difference related to the sex on sociodemographic, treatment variables and psychological measures (non-significant results for T tests or chi-squared tests), except a small magnitude ($\phi_c = 0.14$) relation between sex and radiotherapy treatment ($\chi^2 = 4.25$; $\rho = 0.04$). There are middle to large effect sizes between age group (adolescents 13-18 years / adults > 18 years) on ALL risk status ($\chi^2 = 21.46$; $\rho = 0.000$; $\phi_c = 0.32$), on radiotherapy treatment ($F = 7.78$, $\rho = 0.006$, $\eta^2 = 0.09$), on methotrexate cumulative dose ($F = 7.79$, $\rho = 0.006$, $\eta^2 = 0.06$), on vincristine cumulative dose ($F = 20.63$, $\rho < 0.000$, $\eta^2 = 0.22$), and on dexamethasone cumulative dose ($F = 28.68$, $\rho < 0.000$, $\eta^2 = 0.05$).

The adjusted odds ratios (OR) of univariate logistic regressions to predict mixed anxio-depressive distress, depression and anxiety are presented in Table 8. The results show that treatment factors could not explain mixed anxio-depressive distress, depression or anxiety. Although the cumulative dose of prednisone is significantly associated with the measures of mixed distress and anxiety, the 95% CIs of the OR contain the value of 1.000, which indicates no differences on cumulative prednisone doses among groups with mixed distress or anxiety,

and groups without mixed distress or anxiety. The cumulative dose of prednisone is significantly associated with mixed distress, but the odd ratio shows a very small association and the 95% CI contain the value of 1.000 (Nagelkerke $R^2 = 0.075$, Wald coefficient = 6.394, $p = 0.011$, OR = 0.999, CI = 0.999-1.000). For depression, there were no statistically significant association between depression measure and independent variables. For anxiety, the cumulative dose of prednisone is significantly associated with anxiety, but the association is also very small and the 95% CI contain the value of 1.000 (Nagelkerke $R^2 = 0.105$, Wald coefficient = 6.338, $p = 0.012$, OR = 0.999, CI = 0.999-1.000).

Table 9 presents the Pearson correlation coefficients between predicted treatment factors. Results showed statistically significant relations between independent variables.

Discussion

The results of this study do not indicate that mixed anxio-depressive distress, depression and anxiety among cALL survivors are associated with treatment-related factors. Our hypotheses have been overturned. Although several studies show associations between psychological difficulties, as depression, anxiety, and sex, age at diagnosis, cranial radiation, chemotherapy and corticotherapy, others studies have not observed consistencies on the associations of these individual and treatment-related variables and the psychological status of childhood cancer survivors. On one side, our results are consistent with some current studies which do not observe any significative associations between these variables (Campbell et al., 2007; Janzen & Spiegler, 2008; A. S. Kunin-Batson et al., 2016). Effectively, some studies did not find significant associations between age at diagnosis (Janzen & Spiegler, 2008), sex (Mennes et al., 2005; Nathan et al., 2006), time since diagnosis (Janzen & Spiegler, 2008; Raymond-Speden, Tripp, Lawrence, & Holdaway, 2000), cranial radiation (Janzen & Spiegler, 2008; Waber et al., 2007), chemotherapy (Janzen & Spiegler, 2008; Moleski, 2000), or corticotherapy (Langer et al., 2002; Spiegler et al., 2006) and psychological variables as depression and anxiety.

On the other side, our results are also contradictory to researches which show significant associations between treatments' predictors and psychological adverse effects. Effectively, some studies report significant associations between sex and health related quality of life (HRQO) (Halvorsen et al., 2017), sex and depression (Zebrack et al., 2002); age at diagnosis, HRQOL, and psychological distress (Halvorsen et al., 2017); radiotherapy and internalizing problems (depression, anxiety) (Brinkman et al., 2016); chemotherapy and depression (Zebrack

et al., 2002), chemotherapy and behavioral problems (headstrong behavior, social withdrawal, hyperactivity) (Jacola et al., 2016); corticotherapy and externalizing symptoms (headstrong behavior, attention deficit, peer conflict, social withdrawal, antisocial behavior) (Brinkman et al., 2016), among childhood cancer survivors.

We could interpret the results of our study as the presence of multicollinearities between the independent variables studied in the analysis. Table 9 presents the correlations between the independent predictive variables (cumulative dose of radiotherapy, cumulative dose of methotrexate, cumulative dose of vincristine, cumulative dose of doxorubicin, cumulative dose of dexamethasone, and cumulative dose of prednisone). Correlation analyses show that there are 9 significant associations at $p \leq 0.01$, between these variables, with effect sizes ranging from small to large ($r = 0.187 - 0.668$), according to the Cohen's criteria (Cohen, 1998). For examples, the cumulative dose of radiotherapy is significantly associated with the cumulative dose of methotrexate ($r = 0.180, p \leq 0.01$), with the cumulative dose of doxorubicin ($r = 0.668, p \leq 0.01$), with the cumulative dose of dexamethasone ($r = 0.187, p \leq 0.001$), and with the cumulative dose of prednisone ($r = 0.294, p \leq 0.001$). Also, the cumulative dose of prednisone is significantly associated with the cumulative dose of doxorubicin ($r = 0.203, p \leq 0.001$), and with the cumulative dose of dexamethasone ($r = 0.588, p \leq 0.001$). Multicollinearity can increase the variance of the coefficients and make them unstable and difficult to interpret (Barnier et al., 2019; Hosmer et al., 2013; Midi, Sarkar, & Rana, 2010; Yergeau & Poirier, 2013). This multicollinearity can make the coefficients non-significant even when there is a significant relationship between the predictor and the dependant variable (Barnier et al., 2019; Hosmer et al., 2013; Yergeau & Poirier, 2013). This could explain the absence of association between

psychological variables (mixed anxio-depressive distress, depression, anxiety) and the predicted treatment factors studied in our research.

And other hypothesis to interpret our results is the probability of the presence of other independent variables, which could not be examined in our study, such as interaction terms between treatment variables. These variables, like the interaction terms between treatments, could moderate the effects of the predictors studied in the analysis. The interactions between the different ALL treatments could affect the strength of the relation between predictor variables and dependant variables (Hosmer et al., 2013; McNeer & Nachman, 2010; Mrakotsky et al., 2011; Pound et al., 2012). As example, the interaction of dexamethasone and vincristine administered in pre-maintenance phase of pediatric ALL treatments impact de potential effect of vincristine (chemotherapeutic agent) on event-free survival among ALL pediatric survivors (McNeer & Nachman, 2010). Other treatment interactions may also moderate emotional distress related to ALL treatments among childhood survivors. Future researches are needed to investigate and verify this hypothesis.

Different limits could have impacted the results of our study. The first limit is the limited generalisability of the results associated to the present sample of acute lymphoblastic leukemia survivors, aged between 13-40 years. Therefore, the results could not be generalized to other cancer type patients or survivors, or other age groups. The second limit is the use of self-report rating scales to evaluate psychological measures instead of structured diagnostic interviews. We have to interpret the presence of mixed anxio-depressive distress, depression and anxiety as the presence of a risk of distress, depression and anxiety, and not as the presence of a diagnosis of depression and/or anxiety, like it ascertained with observational techniques such as a structured interview. The third limit is the low rate of positive cases of mixed anxio-depressive distress,

depression and anxiety in our sample (mixed anxio-depressive distress: 16%; depression: 11%; anxiety: 10%) which is associated with a lack of variability in a reduced sample, and which can affect the analysis of the contributing factors.

Despite the study limits, these results support the reality of the difficulties to identify predicted individual and treatment-related factors of psychological distress among childhood cancer survivors. Our results can support the complexity of the relationship between psychological long-term status among cALL survivors and the complex combination of specific individual factors, treatment-related predictors and the potential effects of their interactions. Future studies are needed to increase our knowledge on potential contributing factors of psychological distress among childhood cancer survivors.

Conclusion

In conclusion, it is still difficult to know which specific individual and treatment-related factors could predict long-term mixed anxio-depressive distress, depression and anxiety among childhood ALL survivors. Future researches should explore the explicative factors and moderators of psychological distress among patients and survivors and among different cancer types and age groups. The better and the sooner we will be able to identify the contributing factors of psychological late effects among cancer patients and survivors, the better we will be able to improve treatments, as the replacement of cranial radiotherapy to intrathecal chemotherapy to diminish neurological late effects, or the replacement of prednisone to dexamethasone.

References

- Barnier, J., Biaudet, J., Briatte, F., Bouchet-Valat, M., Gallic, E., Giraud, F., . . . Robette, N. (2019). *Analyse-R: Introduction à l'analyse d'enquêtes avec R et RStudio*. RStudio. Retrieved from <https://github.com/larmarange/analyse-R>.
- Beck, J. S., Beck, A. T., Jolly, J. B., & Steer, R. (2005). *The Beck Youth Inventories for Children and Adolescents (BYI-2)* (2nd ed.). San Antonio, Texas: Pearson.
- Brinkman, T. M., Li, C., Vannatta, K., Marchak, J. G., Lai, J. S., Prasad, P. K., . . . Krull, K. R. (2016). Behavioral, social, and emotional symptom comorbidities and profiles in adolescents survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*, *34*(28), 3417-3425. doi:10.1200/JCO.2016.66.4789
- Buizer, A. I., de Sonnevile, L. M. J., van den Heuvel-Eibrink, M. M., & Veerman, A. J. P. (2005). Chemotherapy and attentional dysfunction in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Effect of treatment intensity. *Pediatric Blood & Cancer*, *45*(3), 281-290. doi:10.1002/pbc.20397
- Butler, R. W., & Haser, J. K. (2006). Neurocognitive effects of treatment for childhood cancer. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, *12*(3), 184-191. doi:10.1002/mrdd.20110
- Campbell, K., Scaduto, M., Sharp, W., Van Slyke, D., Whitlock, J. A., & Compas, B. (2007). A meta-analysis of the neurocognitive sequelae of treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, *49*(1), 65-73. doi:10.1002/pbc.20860
- Cheung, Y. T., & Krull, K. R. (2015). Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *53*, 108-120. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.03.016
- Cohen, J. (1998). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (Second ed.). United States: Lawrence Erlbaum Associates.
- de Vries, M. A., van Litsenburg, R. R., Huisman, J., Grootenhuis, M. A., Versluys, A. B., Kaspers, G. J. L., & Gemke, R. J. (2008). Effect of dexamethasone on quality of life in children with acute lymphoblastic leukaemia: a prospective observational study. *Health and Quality of Life Outcomes*, *6*(1), 1-8. doi:10.1186/1477-7525-6-103
- Derogatis, L. R., & Melisaratos, N. (1983). The Brief Symptom Inventory- An introductory report. *Psychological Medicine*, *13*(3), 595-605.
- Edelmann, M. N., Ogg, R. J., Scoggins, M. A., Brinkman, T. M., Sabin, N. D., Pui, C.-H., . . . Krull, K. R. (2013). Dexamethasone exposure and memory function in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the SJLIFE cohort. *Pediatric Blood & Cancer*, *60*(11), 1778-1784. doi:10.1002/pbc.24644
- Eiser, C., Davies, H., Jenney, M., Stride, C., & Glaser, A. (2006). HRQOL implications of treatment with dexamethasone for children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatric Blood & Cancer*, *46*(1), 35-39. doi:10.1002/pbc.20432
- Elalfy, M., Ragab, I., Azab, I., Amin, S., & Abdel-Maguid, M. (2014). Neurocognitive Outcome and White Matter Anisotropy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors

- Treated with Different Protocols. *Pediatric Hematology and Oncology*, 31(2), 194-204. doi:10.3109/08880018.2013.871763
- Fuemmeler, B. F., Elkin, T. D., & Mullins, L. L. (2002). Survivors of childhood brain tumors: Behavioral, emotional, and social adjustment. *Clinical Psychology Review*, 22(4), 547-585. doi:10.1016/s0272-7358(01)00120-9
- Halvorsen, J. F., Sund, A. M., Zeltzer, L., Ådnanes, M., Jensberg, H., Eikemo, T. A., . . . Reinjfjell, T. (2017). Health-related quality of life and psychological distress in young adult survivors of childhood cancer and their association with treatment, education, and demographic factors. *Quality of Life Research*. doi:10.1007/s11136-017-1716-0
- Holmquist, L. A., & Scott, J. (2002). Treatment, age, and time-related predictors of behavioral outcome in pediatric brain tumor survivors. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 9(4), 315-321. doi:10.1023/A:1020791018897
- Hosmer, D. W., Lemeshow, S., & Sturdivant, R. X. (2013). *Applied logistic regression* (Third ed.). New Jersey, United States: John Wiley & Sons, Inc.
- Howlader, N., Noone, A. M., Krapcho, M., Miller, D., Brest, A., Yu, M., . . . Cronin, K. A. (2019). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Retrieved from https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/
- Iyer, N. S., Balsamo, L. M., Bracken, M. B., & Kadan-Lottick, N. S. (2015). Chemotherapy-only treatment effects on long-term neurocognitive functioning in childhood ALL survivors: a review and meta-analysis. *Blood*, 126(3), 346-353. doi:10.1182/blood-2015-02-627414
- Jacola, L. M., Edelstein, K., Liu, W., Pui, C.-H., Hayashi, R., Kadan-Lottick, N. S., . . . Krull, K. R. (2016). Cognitive, behaviour, and academic functioning in adolescent and young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *The Lancet Psychiatry*, 3(10), 965-972. doi:[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30283-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30283-8)
- Janzen, L. A., & Spiegler, B. J. (2008). Neurodevelopmental sequelae of pediatric acute lymphoblastic leukemia and its treatment. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 14(3), 185-195. doi:10.1002/ddrr.24
- Khan, R. B., Hudson, M. M., Ledet, D. S., Morris, E. B., Pui, C. H., Howard, S. C., . . . Ness, K. K. (2014). Neurologic morbidity and quality of life in survivors childhood acute lymphoblastic leukemia: a prospective cross-sectional study. *Journal of Cancer Survivorship*, 8(4), 688-696. doi:10.1007/s11764-014-0375-1
- Kitamura, Y., Hattori, S., Yoneda, S., Watanabe, S., Kanemoto, E., Sugimoto, M., . . . Sando, T. (2015). Doxorubicin and cyclophosphamide treatment produces anxiety-like behavior and spatial cognition impairment in rats: Possible involvement of hippocampal neurogenesis via brain-derived neurotrophic factor and cyclin D1 regulation. *Behavioural Brain Research*, 292, 184-193. doi:10.1016/j.bbr.2015.06.007
- Kunin-Batson, A., Kadan-Lottick, N., & Neglia, J. P. (2014). The contribution of neurocognitive functioning to quality of life after childhood acute lymphoblastic leukemia. *Psycho-Oncology*, 23(6), 692-699. doi:10.1002/pon.3470
- Kunin-Batson, A. S., Lu, X., Balsamo, L., Graber, K., Devidas, M., Hunger, S. P., . . . Kadan-Lottick, N. S. (2016). Prevalence and predictors of anxiety and depression after completion of chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: A prospective longitudinal study. *Cancer*, 112(10), 1608-1617. doi:10.1002/cncr.29946

- Langer, T., Martus, P., Ottensmeier, H., Hertzberg, H., Beck, J. D., & Meier, W. (2002). CNS late-effects after ALL therapy in childhood. Part III: neuropsychological performance in long-term survivors of childhood ALL: impairments of concentration, attention, and memory. *Medical and Pediatric Oncology*, *38*(5), 320-328. doi:10.1002/mpo.10055
- Liu, W., Cheung, Y. T., Brinkman, T. M., Banerjee, P., Srivastava, D., Nolan, V. G., . . . Krull, K. R. (2018). Behavioral symptoms and psychiatric disorders in child and adolescent long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *Psycho-Oncology*, *27*(6), 1597-1607. doi:10.1002/pon.4699
- Marcoux, S., Robaey, P., Krajcinovic, M., Moghrabi, A., & Laverdière, C. (2012). Predictive factors of internalized and externalized behavioral problems in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, *58*(6), 971-977. doi:10.1002/pbc.24079
- McGrath, P., & Rawson-Huff, N. (2010). Corticosteroids during continuation therapy for acute lymphoblastic leukemia: the psycho-social impact. *Issues in Comprehensive Pediatric Nursing*, *33*(1), 5-19. doi:10.3109/01460860903486572.
- McNeer, J. L., & Nachman, J. B. (2010). The optimal use of steroids in paediatric acute lymphoblastic leukaemia: no easy answers. *British Journal of Haematology*, *149*(5), 638-652. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08192.x.
- Mennes, M., Stiers, P., Vandenbussche, E., Vercruyse, G., Uyttebroeck, A., De Meyer, G., & Van Cool, S. W. (2005). Attention and information processing in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *Pediatric Blood & Cancer*, *44*(5), 478-486.
- Merzoug, S., Toumi, M. L., Boukhris, N., Baudin, B., & Tahraoui, A. (2011). Adriamycin-related anxiety-like behavior, brain oxidative stress and myelotoxicity in male Wistar rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *99*(4), 639-647. doi:10.1016/j.pbb.2011.06.015
- Michel, G., Rebholz, C. E., von der Weid, N. X., Bergstraesser, E., & Kuehni, C. E. (2010). Psychological Distress in Adult Survivors of Childhood Cancer: The Swiss Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*, *28*(10), 1740-1748. doi:10.1200/jco.2009.23.4534
- Midi, H., Sarkar, S. K., & Rana, S. (2010). Collinearity diagnostics of binary logistic regression model. *Journal of Interdisciplinary Mathematics*, *13*(3), 253-267. doi:doi.org/10.1080/09720502.2010.10700699
- Moleski, M. (2000). Neuropsychological, neuroanatomical, and neurophysiological consequences of CNS chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *15*(7), 603-630. doi:10.1016/S0887-6177(99)00050-5
- Mrakotsky, C. M., Silverman, L. B., Dahlberg, S. E., Alyman, M. C. A., Sands, S. A., Queally, J. T., . . . Waber, D. P. (2011). Neurobehavioral side effects of corticosteroids during active treatment for acute lymphoblastic leukemia in children are age-dependent: Report from Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. *Pediatric Blood & Cancer*, *57*(3), 492-498. doi:10.1002/pbc.23060
- Nathan, P. C., Whitcomb, T., Wolters, P. L., Steinberg, S. M., Balis, F. M., Brouwers, P., . . . Bleyer, W. A. (2006). Very high-dose methotrexate (33.6 g/m²) as central nervous system preventive therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of National Cancer Institute/Children's Cancer Group trials CCG-191P, CCG-134P and CCG-144P. *Leuk*, *47*(12), 488-504. doi:10.1080/10428190600942769

- Patten, S. B., & Neutel, C. I. (2000). Corticosteroid-induced adverse psychiatric effects: incidence, diagnosis and management. *Drug Safety*, 22(2), 111-122. doi:10.2165/00002018-200022020-00004
- Pound, C. M., Clark, C., Ni, A., Athale, U., Lewis, V., & Halton, J. M. (2012). Corticosteroids, Behavior, and Quality of Life in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia; A Multicentered Trial. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 34(7), 517-523. doi:10.1097/MPH.0b013e318257fdac
- Pui, C. H., & Evans, W. E. (2013). A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Seminars in Hematology*, 50(3), 185-196. doi:10.1053/j.seminhematol.2013.06.007
- Raymond-Speden, E., Tripp, G., Lawrence, B., & Holdaway, D. (2000). Intellectual, neuropsychological, and academic functioning in long-term survivors of leukemia. *Journal of Pediatric Psychology*, 25(2), 59-68. doi:10.1093/jpepsy/25.2.59
- Reddick, W. E., Shan, Z. Y., Glass, J. O., Helton, S., Xiong, X., Wu, S., . . . Mulhern, R. K. (2006). Smaller white-matter volumes are associated with larger effects in attention and learning among long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 106(4), 941-949. doi:10.1002/cncr.21679
- Schultz, K. A. P., Ness, K. K., Whitton, J., Recklitis, C., Zebrack, B., Robison, L. L., . . . Mertens, A. C. (2007). Behavioral and social outcomes in adolescent survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *Journal of Clinical Oncology*, 25(24), 3649-3656. doi:10.1200/jco.2006.09.2486
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2019). Cancer Statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(1), 7-34. doi:10.3322/caac.21551
- Société Canadienne du Cancer. (2018). Statistiques sur le cancer chez l'enfant. Retrieved from <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/childhood-cancer-statistics/?region=qc>
- Société canadienne du cancer et Institut national du cancer du Canada. (2008). *Statistiques canadiennes sur le cancer 2008*. Toronto, Canada.
- Spiegler, B. J., Kennedy, K., Maze, R., Greenberg, M. L., Weitzman, S., Hitzler, J. K., & Nathan, P. C. (2006). Comparison of long-term neurocognitive outcomes in young children with acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation or high-dose or very high-dose intravenous methotrexate. *Journal of Clinical Oncology*, 24(24), 3858-3864. doi:10.1200/JCO.2006.05.9055
- Stuber, M. L., Meeske, K. A., Krull, K. R., Leisenring, W., Stratton, K., Kazak, A. E., . . . Zeltzer, L. K. (2010). Prevalence and Predictors of Posttraumatic Stress Disorder in Adult Survivors of Childhood Cancer. *Pediatrics*, 125(5), 1124-1134. doi:10.1542/peds.2009-2308
- van der Plas, E., Nieman, B. J., Butcher, D. T., Hitzler, J. K., Weksberg, R., Ito, S., & Schachar, R. (2015). Neurocognitive late effects of chemotherapy in survivors of acute lymphoblastic leukemia: Focus on methotrexate. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 24(1), 25-32.
- van Litsenburg, R. R., Huisman, J., Hoogerbrugge, P. M., Egeler, R. M., Kaspers, G. J., & Gemke, R. J. (2011). Impaired sleep affects quality of life in children during maintenance treatment for acute lymphoblastic leukemia: an exploratory study. *Health and Quality of Life Outcomes*, 9(1), 1-7. doi:10.1186/1477-7525-9-25

- Waber, D. P., Turek, J., Catania, L., Stevenson, K., Robaey, P., Romero, I., . . . Silverman, L. B. (2007). Neuropsychological outcomes from a randomized trial of triple intrathecal chemotherapy compared with 18 Gy cranial radiation as CNS treatment in acute lymphoblastic leukemia: findings from Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01. *Journal of Clinical Oncology*, 25(31), 4914-4921. doi:10.1200/JCO.2007.10.8464
- Yergeau, E., & Poirier, M. (2013). SPSS à l'UdeS. Retrieved from <http://spss.espaceweb.usherbrooke.ca>
- Zebrack, B. J., Zeltzer, L. K., Whitton, J., Mertens, A. C., Odom, L., Berkow, R., & Robison, L. L. (2002). Psychological outcomes in long-term survivors of childhood leukemia, Hodgkin's disease, and non-Hodgkin's lymphoma: A report from the childhood cancer survivor study. *Pediatrics*, 110(1), 42-52. doi:10.1542/peds.110.1.42
- Zeltzer, L. K., Lu, Q., Leisenring, W., Tsao, J. C., Recklitis, C., Armstrong, G., . . . Ness, K. K. (2008). Psychosocial outcomes and health-related quality of life in adult childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 17(2), 435-446. doi:10.1158/1055-9965.EPI-07-2541.

Table 6

Sociodemographic and treatment characteristics of the survivors of cALL

Participants' characteristics	Adolescents (13-18 years old) N=84 (39.6%) M (SD) or N (%)	Adults (>18 years old) N=128 (60.4%) M (SD) or N (%)	Total sample N=212 M (SD) or N (%)
Sociodemographic characteristics			
Sex			
Male	42 (50.0)	61 (47.7)	103 (48.6)
Female	42 (50.0)	67 (52.3)	109 (51.4)
Treatment characteristics			
Age at diagnosis, years	3.88 (2.4)	7.9 (5.1)	6.3 (4.7)
Age at follow-up, years	15.89 (1.4)	25.5 (4.7)	21.7 (6.0)
Time since diagnosis, years	12.05 (2.6)	17.6 (5.0)	15.4 (5.0)
ALL risk status			
Standard risk	52 (61.9)	40 (31.3)	92 (43.4)
High risk	30 (35.7)	87 (68.0)	117 (55.2)
Very high risk	2 (2.4)	1 (0.8)	3 (1.4)
Radiotherapy			
Yes	48 (57.1)	93 (72.7)	129 (60.8)
No	36 (42.9)	35 (27.3)	83 (39.2)
Total CD (Gy)	7.1 (8.4)	12.3 (7.8)	10.23 (8.4)
Chemotherapy			
Methotrexate CD (mg/m ²)	6 713.3 (1 128.2)	6 010.3 (1 786.8)	6 288.8 (1 594.1)
Doxorubicine CD (mg/m ²)	146.9 (118.1)	216.8 (112.0)	189.1 (119.2)
Vincristine CD (mg/m ²)	67.2 (9.5)	54.1 (15.4)	59.3 (14.8)
Corticotherapy			
Dexamethasone			
No	50 (59.5)	61 (47.7)	111 (52.4)
Yes	34 (40.5)	67 (52.3)	101 (47.6)
Dexamethasone CD (mg/m ²)	431.4 (576.1)	798.3 (995.5)	653.0 (871.4)
Prednisone			
No	13 (15.5)	8 (6.3)	21 (9.9)
Yes	71 (84.5)	120 (93.7)	191 (90.1)
Prednisone CD (mg/m ²)	5 516.7 (6 078.9)	6 334.9 (6 583.6)	6 010.7 (6 383.4)

Note. cALL, acute lymphoblastic leukemia; CD, cumulative dose; M, mean; Mg/m²; milligram/square meter; SD, standard deviation.

Table 7

Preliminary analysis: cases of mixed anxious-depressive distress, depression, and anxiety among cALL survivors

Psychological variables	Adolescents (13-18 years old) N = 84 N (%)	Adults (> 18 years old) N = 128 N (%)	Total sample N = 212 N (%)
Mixed anxious-depressive distress (BYI-AD, BSI-18)	12 (14.3)	22 (17.2)	34 (16.0)
Depression (BYI-D, BSI-18)	7 (8.3)	16 (12.5)	23 (10.8)
Anxiety (BYI-A, BSI-18)	8 (9.5)	13 (10.2)	21 (9.9)

Note. cALL, childhood acute lymphoblastic leukemia; BSI-18, Brief Symptom Inventory-18; BYI-A, Beck Youth Inventory anxiety module; BYI-D, Beck Youth Inventory depression module.

Table 8

Adjusted odds ratios and their 95% confidence intervals of risk factors for mixed anxious-depressive distress, depression and anxiety among cALL survivors

	Mixed distress		Depression		Anxiety	
	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
Controlled variables						
Sex	0.937 (0.448-1.961)	0.862	0.655 (0.267-1.604)	0.354	1.176 (0.476-2.909)	0.725
Age at diagnosis	0.961 (0.878-1.051)	0.382	0.919 (0.822-1.027)	0.137	1.023 (0.921-1.135)	0.672
Time since treatment	1.009 (0.936-1.089)	0.812	1.010 (0.923-1.105)	0.824	0.991 (0.904-1.086)	0.841
Risk status of ALL	1.515 (0.571-3.218)	0.280	2.013 (0.847-4.783)	0.113	1.323 (0.501-3.494)	0.572
Independent variables						
CD of radiotherapy (Gy)	0.998 (0.932-1.070)	0.965	1.003 (0.922-1.092)	0.939	0.937 (0.858-1.024)	0.150
CD of methotrexate (mg/m ²)	1.000 (1.000-1.000)	0.216	1.000 (1.000-1.000)	0.490	1.000 (1.000-1.001)	0.062
CD of doxorubicin (mg/m ²)	1.000 (0.994-1.008)	0.821	1.001(0.992-1.008)	0.992	0.998 (0.998-1.007)	0.597
CD of vincristine (mg/m ²)	0.989 (0.959-1.020)	0.478	0.973 (0.939-1.008)	0.133	0.989 (0.952-1.027)	0.562
CD of dexamethasone (mg/m ²)	1.000 (1.000-1.001)	0.123	1.000 (1.000-1.001)	0.873	1.000 (1.000-1.001)	0.085
CD of prednisone (mg/m ²)	0.999 (0.999-1.000)	0.011	1.000 (1.000-1.000)	0.091	0.999 (0.999-1.000)	0.012

Notes. 95% CI, 95% confidence interval; cALL, childhood acute lymphoblastic leukemia; CD, cumulative dose; Gy, gray; mg/m², milligram per square meter; OR, odds ratio, *p*, *p*-value.

Table 9

Correlations between treatment predictors of mixed anxious-depressive distress, depression and anxiety among cALL survivors

Variables	2	3	4	5	6
1. CD of radiotherapy	-0.180**	0.668**	-0.171*	0.187**	0.294**
2. CD of methotrexate		-0.161*	0.261**	-0.065	-0.109
3. CD of doxorubicin			-0.336**	0.385**	0.203**
4. CD of vincristine				-0.145*	0.033
5. CD of dexamethasone					-0.588**
6. CD of prednisone					

Note. cALL, childhood acute lymphoblastic leukemia; CD, cumulative dose; Dx, diagnosis; *P*-value: *, $p \leq 0.05$; **, $p \leq 0.01$.

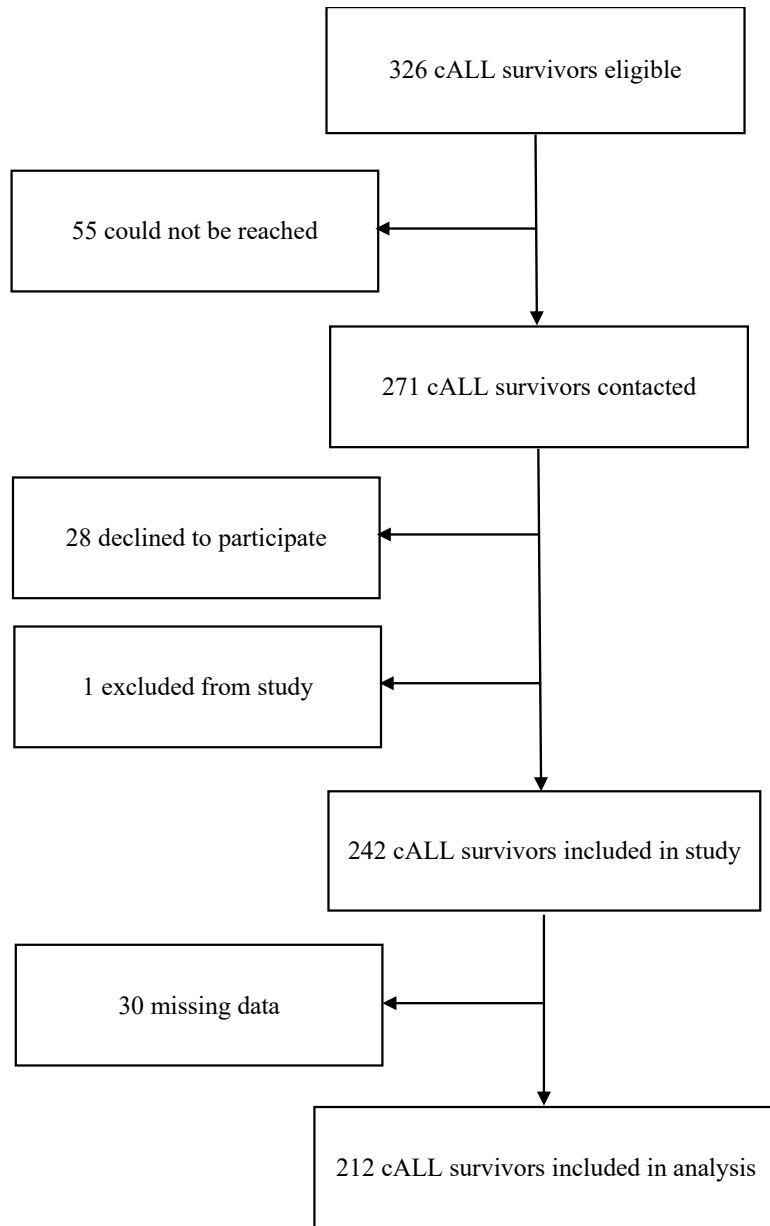


Figure 15. Flow chart of included survivors in the analysis.
Abbreviations. cALL: childhood acute lymphoblastic leukemia.

Chapitre 6

Discussion générale de la thèse

La présente thèse a poursuivi l'objectif d'étudier la caractérisation, la détection et les facteurs explicatifs de la détresse émotionnelle de survivants de leucémie lymphoblastique aigue (LLA) pédiatrique. Pour se faire, nous avons d'abord mené une première étude (chapitre 2) sur un premier volet de la détresse, soit la caractérisation de la détresse émotionnelle des survivants de LLA pédiatrique. Cette première étude avait pour objectif de décrire les symptômes dépressifs et anxieux, ainsi que les affects positifs et négatifs qui caractérisent une détresse émotionnelle élevée, rapportée par les survivants de LLA pédiatrique, mesurée par le Thermomètre de Détresse (TD). La seconde étude constitutive de la thèse (chapitre 3) portait sur un autre volet de la détresse émotionnelle, soit la détection de la détresse. Cette étude visait à répondre au problème de repérage de la détresse émotionnelle dans les cliniques de cancérologie, en développant une stratégie de détection de la détresse émotionnelle en deux étapes, en utilisant le TD, un outil de détection ultra-court couramment utilisé en oncologie, comme première étape de repérage, et une des questions sur les émotions du *Pediatric Quality of Life Questionnaire 4.0* (PedsQL 4.0) comme deuxième étape, afin d'améliorer l'efficacité du repérage du TD. Un troisième volet, soit l'identification des facteurs de risque de la détresse émotionnelle, a fait l'objet des deux dernières études composant cette thèse. Dans ce volet, nous avons d'abord étudié plus spécifiquement le lien entre la dose cumulative des traitements de corticostéroïdes pour la LLA pédiatrique et la détresse émotionnelle, à l'aide d'une revue de littérature (chapitre 4). Afin de poursuivre l'étude des facteurs de prédisposition à la détresse émotionnelle de manière empirique, nous avons effectué une étude exploratoire au sein de survivants de LLA pédiatriques, visant à identifier les facteurs reliés aux traitements de la LLA qui sont associés à la détresse émotionnelle (chapitre 5).

Synthèse et interprétation des résultats principaux de la thèse

La caractérisation de la détresse émotionnelle Par le biais d'une étude empirique auprès d'une cohorte de survivants de LLA pédiatrique, traités et suivis dans deux centres de cancérologie du Québec (le Centre Hospitalier Universitaire de Sainte-Justine à Montréal, CHU Sainte-Justine; et le Centre Hospitalier Universitaire de Laval à Québec, CHUL), nous avons été en mesure de caractériser la détresse émotionnelle des enfants, des adolescents et des adultes survivants d'une LLA pédiatrique.

Fréquence de la détresse, de la dépression et de l'anxiété chez les survivants. Tout d'abord, les résultats préliminaires de la fréquence de la détresse émotionnelle montrent que 23% (N = 58) des survivants de la cohorte à l'étude rapportent un score de 4 ou plus au Thermomètre de Détresse. Cette fréquence de la détresse émotionnelle est semblable à la détresse rapportée par les survivants d'un cancer pédiatrique, mesurée par le TD au même seuil, dans d'autres études (23% vs. 18 - 44%) (Merport, Bober, Grose, & Recklitis, 2011; Recklitis, Licht, Ford, Oeffinger, & Diller, 2007). Les résultats préliminaires de la thèse montrent également que la fréquence des signes et des symptômes de dépression, évalués par le BSI-18 et le BYI-AD, est plus élevée que la fréquence de dépression dans la population générale québécoise âgée de 15 ans et plus, observée sur une période de 12 mois (10,0 % vs. 4,4%) (Gouvernement du Québec, 2018). La fréquence de l'anxiété rapportée par les survivants à l'étude est également supérieure à celle rapportée dans la population générale québécoise âgée de 15 ans et plus, pour une période de 12 mois (9,0% vs. 4,2%) (Gouvernement du Québec, 2018). Ces résultats préliminaires sont conformes aux études rapportant une fréquence plus élevée de dépression et d'anxiété chez les survivants d'un cancer à l'enfance ou à l'adolescence,

comparativement aux groupes de comparaison des études et comparativement à la norme des différentes mesures utilisées (Prasad et al., 2015; Schultz et al., 2007; Zebrack et al., 2002). Cependant, ces résultats sont également différents des résultats d'une partie des études sur la détresse psychologique des survivants d'un cancer à l'enfance ou à l'adolescence, qui rapportent au contraire, que la dépression et l'anxiété sont soit moins présentes ou également présentes chez les survivants que dans les groupes de comparaison et dans la population normative (Harila, Niinivirta, Winqvist, & Harila-Saari, 2011; Mertens et al., 2014). La différence des résultats rapportés dans la littérature sur la prévalence de la détresse, de la dépression et de l'anxiété des survivants d'un cancer pédiatrique comparativement à la population générale ou à la norme, peut être expliquée par plusieurs facteurs dans les échantillons de chaque étude. Par exemple ces facteurs peuvent être : la différence des types de cancer étudiés (tous cancers pédiatriques confondus, un seul type de cancer à l'étude comme la leucémie et les cancers du système nerveux central, etc.), la différence dans l'âge d'apparition du cancer de l'échantillon (cancer à l'enfance, cancer à l'adolescence), la différence de temps écoulé depuis la fin des traitements, ainsi que la grande diversité des mesures pour étudier les signes ou la présence de la détresse, de la dépression et de l'anxiété (questionnaires auto-rapportés, mesures rapportées par les parents, entrevue diagnostique structurée, etc.). Tous ces facteurs peuvent expliquer les différences observées au sein des études, dont la nôtre.

Ce qui caractérise la détresse des survivants. Selon les résultats de la première étude de la thèse, la détresse émotionnelle des survivants de LLA pédiatrique, mesurée par le TD, est caractérisée par les affects (PANAS et PANAS-C) chez les enfants et les adultes, et par l'anxiété (BAI) chez les adultes. Elle n'est pas associée à la dépression (BDI-II et BYI-D). Plus précisément, une cotation élevée au TD chez les enfants et les adolescents est caractérisée par

la tristesse (*Sad*) et la nervosité (*Nervous*) (PANAS). Tandis qu'une cotation élevée au TD chez les adultes est caractérisée par la peur que le pire arrive (*Fear of the worst happening*, BAI), la nervosité (*Nervous*) et la peur (*Scared*) (PANAS). Un résultat particulier et intéressant de cette analyse est qu'un faible niveau de détresse émotionnelle au TD est caractérisé par les affects positifs chez les adultes, plus spécifiquement par l'intérêt (*Interest*, PANAS).

Une première interprétation, qui ressort de ces résultats, est que le Thermomètre de Détresse refléterait davantage une mesure des affects plutôt qu'une mesure de symptômes cognitifs et somatiques psychopathologiques de la dépression et de l'anxiété, tels que l'agitation, le ralentissement psychomoteur, la difficulté de concentration, les perturbations du sommeil, la perte d'appétit, les changements de poids, le souci excessif, etc., chez les survivants du cancer. Cette hypothèse pourrait également expliquer les résultats de certaines études qui rapportent une faible efficacité du TD à repérer les troubles psychologiques évalués par des entretiens structurés ou par un questionnaire comme le *Symptom Checklist-90-Revised* (SCL-90-R), chez les survivants d'un cancer à l'enfance, étant donné que ce ne serait peut-être pas la psychopathologie clinique que le TD mesurerait, mais plutôt une intensité des affects négatifs, et dans une moindre mesure, des affects positifs (Recklitis, Blackmon, & Chang, 2016; Recklitis et al., 2007).

Nous pouvons également comprendre ces résultats comme une indication que la détresse émotionnelle des survivants de LLA pédiatrique, mesurée par le Thermomètre de Détresse, se caractérise essentiellement par les affects, comme la tristesse, la nervosité, la peur, plutôt que par des symptômes psychopathologiques d'ordre cognitifs et somatiques. Ce résultat reflète que les affects des survivants de l'étude, particulièrement les affects liés à l'anxiété, sont les indicateurs d'une cotation élevée de la détresse émotionnelle par le TD, alors que les symptômes

psychopathologiques cognitifs et somatiques, de la dépression et de l'anxiété, ne seraient pas des indicateurs d'une cotation élevée au TD (Sultan & Fisher, 2010). À la lumière des résultats, nous pouvons également conclure qu'une cotation basse au TD serait, à l'inverse, caractérisée par des émotions positives, comme l'intérêt chez les adultes. Ce résultat appuie l'hypothèse que la cotation élevée au TD des survivants est davantage caractérisée par les affects que les symptômes psychopathologiques cognitifs et somatiques. Il pourrait être intéressant d'étudier les aspects positifs vécus par les patients et les survivants d'un cancer pédiatrique, qui pourraient être de bons prédicteurs pour la santé mentale et physique à long terme de ces survivants. Par exemple, une récente étude du CCSS présente bien l'importance des aspects positifs du vécu subjectif des survivants d'un cancer à l'adolescence. Cette étude observe que la satisfaction de vie des adolescents survivants d'un cancer, mesurée 9 ans après les traitements, est associée à une meilleure santé émotionnelle et physique, mesurées 13 ans après la fin des traitements (Weinstein et al., 2018). Cette étude montre l'importance de l'avenue de la recherche sur les aspects positifs dans le vécu émotionnel et subjectif des enfants et des adolescents survivants d'un cancer pédiatrique.

Un autre point important à discuter, relatif aux résultats de la caractérisation de la détresse, concerne le fait que la détresse émotionnelle des survivants à l'étude est caractérisée par l'anxiété et non par la dépression. Également, les différents items spécifiques associés significativement aux scores du TD sont majoritairement à caractère anxieux (peur du pire, nerveux, apeuré). Bien que ce résultat puisse témoigner du caractère plus anxieux que dépressif qui caractérise la détresse dans cet échantillon, il est très important de nuancer que l'absence de lien significatif entre le TD et la dépression n'indique pas nécessairement que le TD ne permet pas de détecter la dépression. La présente étude porte sur la validité convergente entre le TD et

les mesures de dépression, d'anxiété et d'affects, et non sur la détection de la psychopathologie dépressive et anxieuse par cet outil. L'absence de corrélation entre détresse et dépression peut refléter que la détresse émotionnelle de l'échantillon est davantage caractérisée par des symptômes anxieux que par des symptômes dépressifs. De plus, les symptômes anxieux mesurés par le BAI et le BYI-A pourraient, en partie, permettre de mesurer également l'état dépressif associé à la détresse rapportée par les survivants, ce qui expliquerait l'absence d'association entre le TD et les mesures de dépression (BDI-II, BYI-D) (Sultan, Luminet, & Hartemann, 2010). Il est aussi important de mentionner que l'association significative entre la détresse émotionnelle et l'anxiété, et l'absence d'association significative entre la détresse et la dépression ne reflète pas une plus grande prévalence de l'anxiété par rapport à la dépression selon les critères de l'étude, étant donné une prévalence similaire pour les deux conditions (anxiété : N = 24, 9%; dépression : N = 26, 10%).

Une détresse différente selon le groupe d'âge. Les résultats montrent également qu'il y a certaines différences par rapport à ce qui caractérise la détresse émotionnelle des enfants et des adolescents et la détresse des adultes. En effet, le score de détresse au TD des enfants et des adolescents est relié exclusivement aux affects négatifs, particulièrement à la tristesse (*Sad*) et à la nervosité (*Nervous*). Tandis que la détresse émotionnelle des adultes est principalement reliée à l'anxiété (peur du pire, *Fear of the worst happening*; nerveux, *Nervous*), aux affects négatifs (nerveux, *Nervous*; apeuré, *Scared*) et aux affects positifs (intéressé, *Interested*). Une première interprétation de ce résultat est que la détresse émotionnelle des enfants et des adolescents serait autant teintée par des affects dépressifs qu'anxieux, tandis que la détresse émotionnelle des adultes serait davantage teintée par des affects anxieux. La différence dans l'expression et l'évolution de la détresse émotionnelle à travers les âges et les stades de

développement de la personne pourrait expliquer la représentation et l'expression différente de la détresse émotionnelle dans les deux groupes d'âge à l'étude (Barry & Pickard, 2008; Doss, Cook, & McLeod, 2008). Par exemple, la dépression peut être exprimée, entre autres, par des pleurs chez un enfant, par de l'irritabilité chez l'adolescent, et par des émotions dépressives chez l'adulte (Doss et al., 2008). Ce qui illustre bien les différentes expressions d'un même état émotionnel selon l'âge de la personne. Une autre hypothèse expliquant la différence de la caractérisation de la détresse entre les deux groupes d'âge, pourrait être reliée à la différence dans les instructions des différentes versions du questionnaire de l'étude pour les groupes d'âge (Annexes D, E, F). Effectivement, le questionnaire pour les enfants et les adolescents comprend une définition de la détresse émotionnelle afin d'aider l'enfant et l'adolescent à comprendre ce concept, ce qui n'est pas le cas pour le questionnaire pour les adultes. Dans les questionnaires pour les enfants et les adolescents, l'instruction met l'emphase sur la tristesse, l'inquiétude et la colère comme étant les émotions principalement associées à la détresse émotionnelle. La version pour adultes du TD, ne présente aucune définition de la détresse émotionnelle. Cette différence dans les questionnaires pourrait expliquer les différences dans la caractérisation et la représentation de la détresse émotionnelle pour les personnes provenant des deux groupes d'âges.

La détection de la détresse émotionnelle

À l'aide d'une étude empirique (chapitre 3), nous avons été en mesure d'identifier différentes stratégies de détection de la détresse anxio-dépressive mixte (dépression et/ou anxiété), de la dépression et de l'anxiété, en testant des stratégies de détection en deux étapes, utilisant le TD comme première étape de repérage et les questions du domaine émotionnel du PedsQL 4.0. Les résultats de cette étude révèlent que les stratégies de détection en deux étapes

montrent une meilleure efficacité à repérer les cas de détresse anxio-dépressive mixte, de dépression et d'anxiété que le TD utilisé seul, aux seuils 4 et 5. L'efficacité de repérage des cas ne présentant pas de détresse, de dépression ou d'anxiété, des stratégies à deux étapes, est soit similaire au TD utilisé seul au seuil 4, ou moins efficace que le TD utilisé seul au seuil 5.

Ces résultats montrent que l'ajout d'une seconde étape au TD permet d'améliorer le repérage des participants présentant une détresse (*ruling-in*), sans impacter la bonne capacité de détection du TD pour repérer les participants ne présentant pas de détresse (*ruling-out*), comparativement au TD utilisé seul au seuil 4. Ces résultats concordent avec les études qui rapportent que les outils de détection ultra-courts, incluant le TD, possèdent une faible capacité à identifier les participants présentant de la détresse psychologique (Martínez, Andreu, Galdón, & Ibáñez, 2015; Merport et al., 2011; Mitchell, 2007; Mitchell, Baker-Glenn, Granger, & Symonds, 2010; Recklitis et al., 2016; Recklitis et al., 2007). Ces résultats appuient la recommandation de certains chercheurs, qui consiste à ajouter une seconde étape pour le repérage, afin d'améliorer les capacités de repérage des vrai positifs (participants présentant la condition à l'étude, *ruling-in*), aux outils de repérage ultra-courts comme le TD (Boyes, D'Este, Carey, Lecathelinais, & Girgis, 2013; Mitchell, Waller, & Carlson, 2012; Recklitis et al., 2007). L'ajout de la seconde étape permet d'augmenter la prévalence de la détresse, de la dépression ou de l'anxiété, dans l'échantillon restant, ce qui permet d'augmenter la capacité de repérage des cas de détresse par la deuxième étape, étant donné que la prévalence optimise l'efficacité de repérage de l'outil de détection (Streiner, 2003).

L'augmentation de l'efficacité de repérage des survivants en détresse par les stratégies en deux étapes, comparativement au TD utilisé seul, peut refléter que l'ajout d'une question utilisant des termes plus spécifiques, plus précis, portant sur des symptômes spécifiques de

dépression et d'anxiété (tristesse, *sadness* et inquiétudes, *concerns*), comparativement à la question du TD qui utilise un terme plus large, général et plus abstrait, soit la *détresse émotionnelle*, permettrait une meilleure identification des survivants présentant des signes significatifs de dépression et d'anxiété élevés. Une hypothèse pourrait être que certains signes, symptômes psychopathologiques et émotions plus complexes ne seraient pas détectés par le terme *détresse émotionnelle*, utilisé dans la formulation de la question du TD, ce qui diminuerait sa capacité à bien repérer les cas de psychopathologie, comme la dépression et l'anxiété (Mitchell et al., 2010; Recklitis et al., 2016; Recklitis et al., 2007). L'augmentation de l'efficacité du TD par l'ajout d'une question plus précise et spécifique sur les symptômes dépressifs et anxieux est conforme aux résultats de Mitchell (2010), qui montrent que l'ajout d'un des Thermomètres de Détresse sur les émotions (Thermomètre d'anxiété, de dépression, de colère), au TD de la version originale, augmente son efficacité de repérage de la dépression et de l'anxiété chez des patients atteints d'un cancer (Mitchell et al., 2010).

Les facteurs de vulnérabilité à la détresse émotionnelle des survivants de LLA pédiatrique

Le dernier volet de l'étude de la détresse émotionnelle des survivants de LLA pédiatrique concerne l'étude des facteurs contributifs reliés aux traitements de la LLA. Nous avons étudié les facteurs contributifs à la détresse à l'aide de deux études. D'abord nous avons effectué une revue de littérature visant la synthèse des résultats des études sur l'association entre la dose cumulative des traitements de corticostéroïdes des échantillons des études et les effets neuropsychologiques observés dans ces mêmes études. Ensuite, afin de poursuivre plus en profondeur l'étude des facteurs explicatifs de la détresse émotionnelle, nous avons étudié, à l'aide d'une étude empirique, d'autres facteurs prédictifs reliés aux traitements, qui pourraient être associés à la détresse émotionnelle (détresse anxio-dépressive mixte, dépression et anxiété), au sein de la cohorte de survivants de LLA pédiatrique à l'étude.

La dose cumulative de corticostéroïdes et la détresse émotionnelle des patients et des survivants de LLA pédiatrique. La revue de littérature portant sur l'association entre la dose cumulative de corticostéroïdes et la détresse émotionnelle (chapitre 4), a permis de faire ressortir différents résultats. D'abord, les résultats montrent que les études empiriques auprès de patients de LLA ciblent des variables neuropsychologiques différentes des études auprès des survivants de LLA pédiatrique. Les études portant sur les patients se penchent majoritairement sur les émotions (73%), les comportements (55%) et la fatigue ou le sommeil (55%), mais peu sur les neurocognitions (27%). Alors que les études auprès des survivants de LLA pédiatrique s'intéressent majoritairement aux neurocognitions (73%), et peu aux émotions (45%), aux comportements (27%) et à la fatigue (9%). Ensuite, les résultats de cette revue de littérature nous montrent qu'il y a une très grande diversité de mesures dans les recherches, pour chacun des domaines à l'étude (émotions, comportements, neurocognitions, fatigue/sommeil).

Finalement, les analyses sur l'association entre la dose cumulative de corticostéroïdes et les effets neuropsychologiques mesurés, montre qu'il n'y a pas de différence significative sur la dose cumulative de corticostéroïdes calculée en mg selon la surface du corps (mg/m^2), entre les études rapportant des effets neuropsychologiques significatifs dans les échantillons et les études rapportant une absence d'effets neuropsychologiques significatifs, autant dans les études auprès des patients en traitement que dans les études auprès des survivants de LLA pédiatrique.

Cette revue de littérature synthétisant l'association entre la dose cumulative de corticostéroïdes et les effets neuropsychologiques chez les patients et les survivants de LLA pédiatrique est, selon nos connaissances, la première revue de littérature portant sur ce sujet. Il est donc difficile de vérifier les résultats de cette étude en les comparant avec les résultats de la littérature. Toutefois, cela montre que cette revue de littérature, étudiant l'association entre la dose cumulative de corticostéroïdes et les effets neuropsychologiques, est très innovatrice. Il est intéressant de constater que dans la présente étude, les études rapportant des effets neuropsychologiques significatifs ne sont pas nécessairement les études dont les groupes de participants ont reçu les doses cumulatives de corticostéroïdes les plus élevées. La situation opposée est également présente, c'est-à-dire que les études ne rapportant pas de détresse neuropsychologique significative chez les participants ne sont pas nécessairement les études rapportant des doses cumulatives de corticostéroïdes les plus faibles. Ces résultats ne signifient pas forcément le rejet de l'hypothèse que la dose cumulative des corticostéroïdes soit associée aux effets neuropsychologiques rapportés par les patients et les survivants de LLA pédiatrique. Plusieurs hypothèses peuvent permettre d'interpréter ces résultats. D'abord, un autre résultat de notre étude, soit l'observation de la grande diversité des mesures pour évaluer chacun des aspects neuropsychologiques étudiés (émotions, comportements, neurocognitions,

fatigue/sommeil), peut expliquer en partie l'absence d'association observée entre la dose cumulative et les mesures neuropsychologiques. Également, le fait que la majorité des études utilisent des mesures auto-rapportées ou rapportées par un parent, plutôt que des entrevues diagnostiques structurées, peut aussi expliquer en partie les résultats de notre étude, étant donné la plus faible validité des mesures utilisées (Groth-Marnat, 2009).

Les résultats de notre étude peuvent également être interprétés comme le reflet que ce ne soit pas la dose cumulative de corticostéroïdes administrés durant les traitements de LLA pédiatrique qui soit associée aux effets neuropsychologiques observés, mais plutôt la dose quotidienne de corticostéroïdes qui puisse être en cause. Certaines études portant sur d'autres conditions médicales comme l'arthrite rhumatoïde et l'asthme, rapportent une association entre la dose quotidienne de corticostéroïdes et les effets neuropsychologiques, comme des difficultés de sommeil, de la dépression, de l'anxiété et des comportements agressifs (Huscher et al., 2009; Kayani & Shannon, 2002). Il est possible que ce soit la dose quotidienne de corticostéroïdes, administrés en continu, qui ait un effet neuropsychologique, étant donné qu'une des études rapportant cette association porte sur des participants recevant un traitement de corticostéroïdes en continu, à tous les jours, pendant au moins 6 mois (Walsh et al., 2001). Alors que pour le traitement de la LLA pédiatrique, les patients reçoivent des traitements de corticostéroïdes seulement de manière ponctuelle, à des moments spécifiques de la trajectoire de traitement, et ce, pendant environ 2 ans. Également, l'association entre la dose cumulative et les effets neuropsychologiques pourrait être seulement présente lorsque des doses très importantes de corticostéroïdes sont administrées (e. g. 5 000mg – 60 000mg), ce qui n'est pas le cas dans notre étude (120 mg-2283 mg) (Walsh et al., 2001). Ce qui expliquerait l'absence d'association retrouvée dans notre étude.

Nous pourrions également interpréter l'absence d'association entre la dose cumulative de corticostéroïdes et les effets neuropsychologiques de notre revue de littérature, comme étant le résultat de l'interaction de facteurs modérateurs non contrôlés et non étudiés dans notre étude. Par exemple, il est possible qu'il y ait des interactions entre les différents agents des traitements de chimiothérapie et de corticothérapie, associés aux effets neuropsychologiques (McNeer & Nachman, 2010). Étant donné que les facteurs d'interaction entre les différents agents de traitement de la LLA n'ont pas été pris en compte dans notre revue de littérature, il se pourrait que différentes interactions entre les agents expliquent l'absence d'association observée dans nos conclusions.

Une dernière hypothèse concernant les résultats de notre revue de littérature, consiste au fait que cette revue de littérature évalue la dose cumulative *théorique* administrée aux participants des études et non la dose cumulative *réelle* reçue par les participants. L'absence de résultat pour l'association entre la dose cumulative de corticostéroïdes et les effets neuropsychologiques pourrait s'expliquer par le fait que la dose cumulative théorique calculée soit différente de la dose cumulative réelle reçue. Étant donné le monitoring minutieux des équipes de soin pour adapter les traitements selon la condition unique de chaque patient, les doses sont souvent ajustées et personnalisées selon les réponses du patient et l'évolution de son état et de sa rémission, tout au long des soins (Haupt et al., 1996; Marcoux et al., 2015). En l'absence de l'information sur la dose réelle de corticostéroïdes reçus par les participants des études sélectionnées dans notre revue de littérature, nous avons estimé la dose cumulative théorique, ce qui pourrait expliquer les résultats de notre étude, dans le cas où il existerait des différences significatives entre les doses cumulatives théoriques et réelles des échantillons à l'étude. Également, le calcul des doses cumulatives théoriques que nous avons effectué dans

notre étude se réfère à une estimation de la dose cumulative selon les informations données dans les études. Cette méthode contribue au fait que les doses cumulatives estimées possèdent un niveau de précision plutôt faible, ce qui pourrait expliquer l'absence d'association observée.

En somme, nous avons observé qu'il existe différentes difficultés pour synthétiser les résultats des études traitant de l'association entre les doses cumulatives de corticostéroïdes et la détresse émotionnelle. Notre tentative de synthétiser les résultats actuels nous a fait observer qu'il n'existe pas d'association significative observable dans la littérature entre la dose cumulative théorique de corticostéroïdes et les effets neuropsychologiques rapportés par les patients et les survivants de LLA pédiatrique. Toutefois, certaines études, comme l'étude de Kazak et collègues (2010), observent une association entre l'intensité des traitements et les difficultés psychologiques rapportés chez les survivants d'un cancer pédiatrique (Kazak et al., 2010). Étant donné que l'intensité des traitements pour le cancer pédiatrique varient constamment en fonction de plusieurs facteurs (type de cancer, stade du cancer, statut de risque du cancer, évolution du cancer, etc.), il est d'autant plus important d'étudier davantage l'association entre les différentes intensités des traitements et les problèmes psychologiques observés chez les survivants d'un cancer pédiatrique (Kazak et al., 2012). Afin de poursuivre l'étude des facteurs explicatifs de la détresse émotionnelle des survivants de LLA pédiatrique, nous avons donc tenté d'étudier plus en détails les associations possibles entre l'intensité de différents agents de traitement pour la LLA pédiatrique et la détresse émotionnelle. Pour ce faire, nous avons donc effectué une étude empirique exploratoire ayant pour but d'étudier les facteurs de vulnérabilité à la détresse émotionnelle dans la cohorte de survivants de LLA pédiatrique à l'étude dans cette présente thèse.

La dose cumulative des différents agents de traitements pour la LLA pédiatrique et la détresse émotionnelle des survivants. La dernière étude comprise dans la présente thèse (chapitre 5) constituait une étude des facteurs prédicteurs reliés aux traitements de la LLA pédiatrique, qui seraient associés à la détresse émotionnelle (détresse anxio-dépressive mixte : dépression et/ou anxiété, dépression et anxiété). Cette étude a été menée auprès de 212 survivants de LLA pédiatrique, traités au CHU Sainte-Justine de Montréal. L'analyse des facteurs de prédisposition à la détresse anxio-dépressive mixte, à la dépression et à l'anxiété a montré qu'il n'y a majoritairement pas d'association significative entre la dose cumulative des différents agents de traitement à l'étude (radiothérapie, méthotrexate, doxorubicine, vincristine, dexaméthasone, prednisone), et la détresse anxio-dépressive mixte rapportée par les survivants.

D'une part, les résultats de cette dernière étude concordent avec les études qui n'ont pas observé d'association significative et élevée entre les différentes variables de traitement étudiées dans notre étude, comme la radiothérapie (Janzen & Spiegler, 2008; Waber et al., 2007), le méthotrexate (Janzen & Spiegler, 2008; Moleski, 2000) et les corticostéroïdes (Langer et al., 2002; Spiegler et al., 2006), et les difficultés psychologiques rapportées par les survivants de LLA. D'autre part, nos résultats sont également contradictoires avec d'autres études qui ont observé des associations significatives et plus importantes, entre les différents traitements pour la LLA et les difficultés psychologiques des survivants (Brinkman et al., 2016; Jacola et al., 2016; Zebrack et al., 2002). Entre autres, une étude a observé une association significative entre la radiothérapie et les problèmes internalisés, comme la dépression et l'anxiété (Brinkman et al., 2016). D'autres études ont rapporté des liens significatifs entre la chimiothérapie et la dépression (Zebrack et al., 2002), entre la chimiothérapie et les problèmes de comportements, comme les comportements antisociaux, le retrait social et l'hyperactivité (Jacola et al., 2016). Une autre

étude a également rapporté une association significative entre les corticostéroïdes et les symptômes externalisés, comme les comportements d'opposition, les conflits relationnels, le retrait social, les comportements antisociaux et les déficits d'attention (Brinkman et al., 2016).

L'absence d'associations importantes entre la détresse anxio-dépressive de la cohorte de survivants à l'étude et les différents agents de traitement peut être expliquée par la présence d'autres variables impliquées dans ces associations, qui n'ont pas été prises en compte dans nos analyses exploratoires. Ces variables pourraient être, par exemple, les termes d'interaction entre les différents agents de traitements, qui pourraient agir comme modérateurs, affectant ainsi la force de la relation entre les variables de traitement à l'étude et la détresse anxio-dépressive (Hosmer, Lemeshow, & Sturdivant, 2013; McNeer & Nachman, 2010; Mrakotsky et al., 2011; Pound et al., 2012). Par exemple, une étude rapporte que la vincristine, un agent chimiothérapeutique, agirait comme modérateur de l'effet des corticostéroïdes pour les traitements de LLA (McNeer & Nachman, 2010). Il pourrait donc être possible que la vincristine ou d'autres agents agissent également comme modérateur de l'effet potentiel des autres agents de traitements, sur la détresse anxio-dépressive, la dépression et l'anxiété observées. Il serait nécessaire de poursuivre les études sur l'interaction des agents de traitement en lien avec les effets psychologiques, afin de vérifier cette hypothèse.

Aussi, l'absence d'association entre les variables reliées aux traitements et la détresse anxio-dépressive des survivants pourrait être expliquée par la présence de multicollinéarité entre les différentes variables de traitement. Après une analyse corrélative des variables indépendantes reliées aux traitements, nous observons qu'il y a effectivement présence de plusieurs associations significatives et parfois importantes entre les variables indépendantes. La présence de multicollinéarité augmenterait la variance des coefficients et les rendrait instables et

difficiles à interpréter, ce qui pourrait avoir comme impact de produire des résultats non-significatifs pour des relations qui seraient en fait significatives (Barnier et al., 2019; Hosmer et al., 2013; Yergeau & Poirier, 2013). Ce qui pourrait expliquer nos résultats.

Les résultats qui découlent de la présente thèse peuvent apporter certaines contributions pratiques et de recherche dans le domaine du repérage et du traitement de la détresse émotionnelle en oncologie. Toutefois, ces résultats sont à interpréter avec nuance, étant donné les limites propres à l'étude.

Limites de la thèse

Bien que les résultats de la présente thèse puissent apporter certaines contributions cliniques dans le domaine de la psycho-oncologie, il est important de lire ces résultats ainsi que leurs contributions respectives avec prudence.

Une première limite importante de la thèse concerne la méthode d'échantillonnage pour les trois études empiriques de la thèse (chapitres 2, 3 et 5), qui a été effectuée par sélection non aléatoire. La sélection non aléatoire pourrait avoir comme conséquence que l'échantillon de la présente thèse ne soit pas tout à fait représentatif de la population ciblée, ce qui rend les résultats difficilement généralisables. Le fait que les échantillons soient non randomisés pourrait amener un biais de sélection des participants. Par exemple, les participants ayant accepté de participer à l'étude pourraient être des survivants présentant davantage une meilleure santé psychologique, comparativement aux participants ayant refusé de participer à l'étude. Il pourrait donc y avoir des différences significatives sur plusieurs variables, incluant la fréquence de la détresse, de la dépression ou de l'anxiété, dans le groupe de survivants ayant accepté de participer à l'étude et le groupe ayant refusé. Cette possibilité pourrait faire en sorte que la fréquence de la détresse, de la dépression ou de l'anxiété soit surreprésentée ou sous-représentée dans les études. Les différences entre les participants de l'échantillon et les survivants ayant refusé de participer ne peuvent être mesurées, ce qui ne permet pas de vérifier la représentativité de l'échantillon. Une sélection aléatoire aurait pu améliorer la généralisabilité des résultats de l'étude. Également, les résultats ne peuvent pas être généralisés à une population plus large de survivants du cancer pédiatrique, étant donné que l'étude porte spécifiquement sur les survivants de LLA pédiatrique âgés entre 13 et 40 ans. Des études ultérieures auprès de survivants de d'autres types de cancer

pédiatrique, incluant une plus vaste étendue d'âge, seraient utiles pour élargir la généralisabilité de ces résultats.

Une seconde limite de l'étude pouvant influencer les résultats de cette thèse, consiste au choix des mesures de *gold standards* pour évaluer la détresse anxio-dépressive mixte (dépression et/ou anxiété), la dépression et l'anxiété. Afin d'évaluer la détresse anxio-dépressive, la dépression et l'anxiété, nous avons utilisé des questionnaires auto-rapportés plutôt que des entretiens diagnostiques structurés. L'entretien diagnostique structuré aurait été plus approprié et valide comme mesure. Toutefois, étant donné les limites de temps et de financement pour cette recherche, il n'a pas été possible d'utiliser cette mesure comme *gold standard*. Malgré le fait que les questionnaires utilisés pour les mesures de détresse anxio-dépressive mixte, de dépression et d'anxiété (BSI-18, BAI, BDI-II, BYI-AD) soient validés empiriquement, leur précision et validité sont toutefois inférieures à la validité de l'entretien structuré. Les analyses sur la caractérisation de la détresse, sur la détection de la détresse et sur l'identification des facteurs prédictifs doivent donc être lues avec prudence, étant donné que les niveaux de détresse anxio-dépressive mixte, de dépression et d'anxiété sont issues des questionnaires auto-rapportés et non d'entretiens diagnostiques. Il est donc important d'interpréter la présence de détresse anxio-dépressive, de dépression ou d'anxiété significatives comme étant la présence d'un risque significatif de détresse, de dépression ou d'anxiété, et non comme la présence d'un trouble psychologique. Ces mesures peuvent avoir un impact sur les différents résultats pour les trois volets de la thèse, soit pour la caractérisation de la détresse, la détection et l'identification des facteurs reliés aux traitements associés à la détresse anxio-dépressive.

Une troisième limite propre à la première étude (chapitre 2), consiste au nombre élevé de variables indépendantes dans l'analyse des symptômes dépressifs, anxieux et des affects

reliés à la détresse élevée, mesurée par le Thermomètre de Détresse. Nous avons tenté de minimiser cette limite en utilisant la correction de Bonferroni pour la régression logistique à multiples variables indépendantes, en ajustant les critères de significativité des coefficients. Toutefois, malgré cette correction, il est possible que le nombre élevé de variables indépendantes aient mené à la découverte d'associations significatives fortuites entre les symptômes dépressifs, anxieux, ou les affects, avec la détresse émotionnelle mesurée par le TD, même dans le cas où l'association ne serait pas significative. Des études sur des échantillons plus grands permettrait d'effectuer les analyses avec un nombre plus important de variables indépendantes sans que cela ne touche à la significativité des résultats.

Une quatrième limite particulière à la revue de littérature sur l'association entre la dose cumulative de corticostéroïdes et les effets neuropsychologiques (chapitre 4), consiste au calcul des doses cumulatives théoriques de corticostéroïdes des différents protocoles de traitements mentionnés dans les études. Pour certaines études (8/22), il a été nécessaire d'estimer la dose cumulative de corticostéroïdes, étant donné l'absence d'informations sur les protocoles de traitements pour calculer, de manière précise, la dose cumulative théorique reçue au moment de la prise des mesures psychologiques. Par exemple, certaines études ne mentionnaient pas la semaine spécifique dans la trajectoire de soin durant laquelle les mesures psychologiques ont été prises. D'autres études regroupaient les patients ayant différents niveaux de risque de LLA dans leurs analyses, alors que l'intensité des traitements de corticostéroïdes étaient adaptés selon le statut de risque de LLA. Une autre limite concernant le calcul de la dose cumulative de corticostéroïdes consiste au calcul de la dose cumulative de corticostéroïdes en dexaméthasone, selon l'équivalence entre la prednisone et la dexaméthasone, qui doit être interprétée avec nuance. Étant donné que la dexaméthasone pénètre davantage à travers la barrière hémato-

encéphalique, ceci peut donc avoir affecté les effets neurologiques rapportés dans les études de la revue de littérature, selon le type de corticostéroïde administré, indépendamment de la dose cumulative reçue. Étant donné que nous n'avons pas pris en compte le type de corticostéroïdes distinctif pour chaque protocole de traitement dans les études, les résultats de notre revue de littérature doivent être interprétés en tenant compte de cette limite. Les résultats générés par l'estimé de la dose cumulative théorique des différents protocoles de traitements sont donc à considérer avec prudence, étant donné les limites de ces calculs et estimations.

Contributions à la recherche

En dépit des différentes limites méthodologiques des études qui composent cette thèse, les résultats de ces études permettent tout de même d'apporter certaines contributions importantes à la littérature et à la recherche actuelle.

Tout d'abord, la proposition d'une stratégie de détection de la détresse émotionnelle en oncologie à l'aide d'une stratégie en deux étapes, afin d'améliorer l'efficacité du TD, est, selon nos connaissances, la première étude ayant utilisé une stratégie en deux étapes incluant le TD en oncologie (adulte ou pédiatrique). Malgré plusieurs études de validité et de validité de convergence du TD, démontrant les faiblesses du TD dans l'efficacité à bien identifier les patients et survivants du cancer présentant une détresse psychologique significative (Merport et al., 2011; Recklitis et al., 2016; Recklitis et al., 2007), et malgré les recommandations de différents auteurs pour l'utilisation d'une deuxième étape au TD afin d'améliorer ses capacités de détection, aucune étude en oncologie n'a investigué l'évaluation d'une stratégie de détection en deux étapes, à l'aide du TD (Boyes et al., 2013; Mitchell, Waller, et al., 2012; Recklitis et al., 2007). En complétant simplement le TD avec l'ajout d'un seul item, tel que les stratégies explorées dans la présente thèse, il est possible d'améliorer sa capacité de repérage des cas de détresse émotionnelle chez les survivants de LLA pédiatrique. Cette étude est donc novatrice dans l'identification de pistes futures pour le développement de stratégies plus efficaces de repérage de la détresse en oncologie, ainsi que dans l'amélioration de l'outil recommandé par le NCCN, par le Partenariat canadien contre le cancer, et par la Direction québécoise contre le cancer, soit le TD (Direction de la lutte contre le cancer, 2011; National Comprehensive Cancer Network, 2013, 2017). De plus, l'utilisation des questions sur les émotions du PedsQL 4.0,

comme deuxième étape dans la stratégie de détection, est aussi une force de l'étude, facilitant la répliquabilité de cette stratégie autant en recherche, mais facilitant aussi son implantation en clinique, étant donné la forte utilisation du PedsQL 4.0 dans les cliniques, autant pour la pratique que pour la clinique en oncologie (Canning, Bunton, & Talbot Robinson, 2014; Halvorsen et al., 2017; Kunin-Batson, Kadan-Lottick, & Neglia, 2014; Varni, Burwinkle, Katz, Meeske, & Dickinson, 2002).

Ensuite, à la lumière de la littérature consultée au courant de la présente thèse, il a été possible d'identifier plusieurs lacunes dans la littérature actuelle étudiant les survivants d'un cancer pédiatrique. Les principales lacunes des études concernent le manque d'informations précises concernant les protocoles de traitement reçus, comme par exemple, l'absence de l'information sur les doses cumulatives de corticostéroïdes administrées, la semaine exacte dans la trajectoire de soin durant laquelle les mesures psychologiques ont été prises. L'information sur la dose cumulative de corticostéroïdes réelle reçue est une donnée qui est complètement absente des études consultées dans notre revue de littérature, ce qui rend inaccessible la valeur exacte de la dose cumulative de traitement de corticostéroïdes reçue dans les études consultées, ce qui ne nous a donc pas permis d'analyser les associations entre les doses réelles reçues et les effets psychologiques mesurés. La prise en charge de ce manque d'informations essentielles dans les études est importante pour la synthèse des résultats des recherches futures reliées aux traitements de la LLA pédiatrique. Également, une autre lacune importante identifiée dans les études portant sur le lien entre les corticostéroïdes et les effets psychologiques concerne la grande hétérogénéité et le manque de consensus sur l'utilisation de mesures standardisées et validées, pour mesurer différents aspects psychologiques, tels que les émotions, les comportements, les neurocognitions et la fatigue, ce qui augmente considérablement le degré

de difficulté à regrouper et interpréter les résultats des différentes études. L'aspect novateur de l'étude de l'association entre la dose cumulative de corticostéroïdes et les effets neuropsychologiques, nous a donc permis d'élaborer quelques recommandations pour les études ultérieures.

Finalement, une dernière contribution de notre étude pour la littérature actuelle, consiste en l'apport de l'étude plus détaillée de l'association spécifique des différents agents de traitement pour la LLA pédiatrique (radiothérapie; chimiothérapie : méthotrexate, doxorubicine, vincristine; corticothérapie : prednisone, dexaméthasone) et la détresse émotionnelle. Dans la littérature actuelle, la majorité des études sur les facteurs prédictifs reliés aux traitements du cancer pédiatrique, en lien avec la détresse psychologique, étudient l'association des protocoles de traitements combinant les différents agents (chimiothérapie, corticothérapie), et non l'association des agents pris séparément (méthotrexate, doxorubicine, vincristine, dexaméthasone, prednisone, etc.). Ce qui rend difficile l'identification des agents spécifiques ayant un impact sur les effets psychologiques mesurés dans les études. Notre étude empirique sur les facteurs de contribution à la détresse, étudiant certains agents spécifiques de la chimiothérapie est une première étude qui considère chaque agent pris séparément (p. ex. méthotrexate, vincristine, doxorubicine), à la lumière de certaines études dans un autre domaine que l'oncologie, rapportant des effets psychologiques de ces différents agents (Holmquist & Scott, 2002; Kitamura et al., 2015; Merzoug, Toumi, Boukhris, Baudin, & Tahraoui, 2011). Bien que notre étude ne nous ait pas permis d'observer des résultats significatifs, il demeure pertinent de souligner l'aspect novateur de l'étude spécifique de l'association de chacun des agents de traitement pour la LLA et la détresse émotionnelle, et de mentionner le potentiel de poursuivre les recherches plus précises sur les différents agents de traitements

chimiothérapeutiques et corticothérapeutiques, par des études comportant moins de limites pouvant influencer les résultats.

Implications cliniques

En plus des contributions de recherche de la présente thèse, les conclusions tirées des résultats de nos études participent également à quelques pistes de réflexions et d'idées sur les implications pratiques et cliniques entourant les services offerts pour les patients et les survivants de LLA pédiatrique. La présente section traitera donc des implications cliniques en lien avec les conclusions de la thèse.

Repérage de la détresse émotionnelle La pratique du repérage de la détresse

émotionnelle dans le contexte de l'oncologie est un sujet d'actualité discuté par différentes instances nationales et provinciales, comme le NCCN, le Partenariat canadien contre le cancer, ainsi que la Direction québécoise contre le cancer (Direction de la lutte contre le cancer, 2011; National Comprehensive Cancer Network, 2013, 2017). Malgré l'essor des recherches sur les outils de repérage de la détresse émotionnelle, comme les recherches sur le Thermomètre de Détresse, qui est l'outil recommandé par le NCCN et la Direction québécoise contre le cancer, l'instauration de pratiques de routine du repérage de la détresse émotionnelle est encore peu commune, et il existe encore très peu de consensus en ce qui a trait aux outils utilisés, aux méthodes et à l'efficacité de ce qui est mis en pratique dans les cliniques de cancérologie (Doss et al., 2008; Fann, Ell, & Sharpe, 2012; Gianinazzi et al., 2014; Kahalley et al., 2013; Mitchell, Lord, Slattery, Grainger, & Symonds, 2012; Selove, Kroll, Coppes, & Chang, 2012). Également, malgré le fait que certaines études font le point sur les faiblesses du TD, le TD demeure tout de même l'outil de recommandation pour le repérage de la détresse en oncologie (Merport et al., 2011; National Comprehensive Cancer Network, 2017; Recklitis et al., 2016; Recklitis et al., 2007). Notre étude sur l'élaboration d'une stratégie en deux étapes, permettant d'augmenter l'efficacité du TD à repérer les survivants de LLA pédiatrique présentant une détresse significative (*ruling-in*), amène une piste de solution pour le problème d'efficacité du TD à repérer les cas de détresse, tout en conservant son efficacité à bien identifier les cas de survivants ne présentant pas de détresse (*ruling-out*). Cette modalité de stratégie en deux étapes, à l'étude dans la présente thèse, a été réfléchié selon différentes implications pratiques afin de favoriser son implantation dans les milieux cliniques de cancérologie pour les survivants. Par exemple, nous avons été sensibles au maintien du caractère ultra-court de la

stratégie, en additionnant seulement une question au TD, ce qui permet de préserver un temps minimal d'environ cinq minutes ou moins pour répondre à la stratégie complète, ce qui constitue un des critères importants dans la sélection d'un outils de repérage de la détresse émotionnelle dans les cliniques de cancérologie (Vodermaier, Linden, & Siu, 2009; Waller, Williams, Groff, Bultz, & Carlson, 2013). Également, l'utilisation des questions du PedsQL 4.0 permet aussi de faciliter la combinaison des deux mesures, étant donné que le PedsQL 4.0 est grandement utilisé autant dans la recherche que dans la pratique en oncologie, et il permet également d'étudier d'autres domaines pertinents de la qualité de vie, tels que la qualité de vie globale, la qualité de vie physique, la qualité de vie psychologique et sociale (Canning et al., 2014; Halvorsen et al., 2017; Pépin, Carret, & Sultan, 2015; Varni et al., 2002). Pour ces différentes raisons, la stratégie présentée dans cette thèse pourrait être facilement reproductible et pourrait faire l'objet d'un projet pilote dans une clinique en oncologie, afin d'en vérifier son efficacité de repérage et permettre la poursuite de l'amélioration des stratégies de détection utilisées en pratique comme le TD.

De plus, les résultats de notre étude rapportant une augmentation de l'efficacité de repérage des survivants en détresse, peuvent avoir d'importantes retombées cliniques dans le processus du développement de stratégies efficaces de repérage de la détresse. En identifiant une stratégie qui augmente l'efficacité du repérage des survivants présentant une détresse significative (*ruling-in*), cela permet cliniquement de diminuer le nombre de survivants ou de patients qui présenteraient une détresse émotionnelle significative et qui ne seraient malheureusement pas repérés par la stratégie recommandée actuellement, soit le TD, aux seuils cliniques recommandés 4 ou 5. La diminution des erreurs de repérage, spécifiques aux faux négatifs (cas présentant une détresse n'étant pas repérés par la stratégie de détection), est une

importante amélioration dans la pratique, permettant ainsi d'offrir des services psychologiques nécessaires à ces personnes dans le besoin. À l'inverse la possibilité que ces personnes soient classées comme étant sans risque de détresse, ce qui ferait en sorte qu'elles ne recevraient pas les services dont elles auraient besoin pour traiter leur état ou la détérioration de leur état de santé mentale à travers le temps. L'efficacité du repérage de la stratégie de détection de la détresse en oncologie aurait également des implications financières en ce qui concerne les ressources du système de santé attribuées au domaine psychologique. Les patients ou survivants d'un cancer présentant une détresse émotionnelle significative et n'étant pas reconnus par la stratégie de repérage utilisée en clinique, ne recevraient donc pas les services appropriés au sein de leur équipe de soin en oncologie afin de diminuer leur détresse. Cette détresse risquerait donc de se maintenir ou de s'aggraver avec le temps, pour une proportion des survivants, ce qui nécessiterait davantage de ressources et de services, et ce qui serait associé à des coûts plus élevés pour les services psychologiques dans le système de santé (Brinkman et al., 2013; Carlson & Bultz, 2004; Dieng, Cust, Kasparian, Mann, & Morton, 2016; Kazak et al., 2017).

D'un autre côté, il est également important de préserver l'efficacité des stratégies de repérage de la détresse utilisées en clinique pour le repérage des patients ou survivants ne présentant pas de détresse (*ruling-out*), afin de minimiser aussi les coûts et les ressources déployés pour une évaluation psychologique plus approfondie pour des personnes n'ayant pas de détresse significative, mais étant identifiés en détresse selon un outil de repérage dont l'efficacité à repérer les non-cas de détresse serait faible (Carlson & Bultz, 2004). L'enjeu clinique dans l'amélioration de l'efficacité des outils de repérage est très important, étant donné que les capacités de *ruling-out* (identification des non-cas de détresse, vrais négatifs) et de *ruling-in* (identification des cas de détresse, vrais positifs) changent de manière inverse

(Streiner, 2003). C'est-à-dire que lorsque l'on favorise l'une des deux capacités d'un test, l'autre diminue (Streiner, 2003). Comme les deux capacités sont importantes en clinique, malgré le fait qu'il soit prioritaire de diminuer le nombre de faux négatifs (personnes présentant une détresse n'étant pas repérées par l'outil), il est important de trouver l'équilibre favorable pour les deux critères dans les stratégies de repérage de la détresse pouvant être implantées dans les cliniques en oncologie. La proposition d'une stratégie en deux étapes, qui est l'objet d'étude de cette thèse, représente donc une piste d'amélioration des stratégies de repérage comme le TD utilisé en cliniques de cancérologie, spécifiquement testée pour les survivants d'une LLA pédiatrique.

Prévention et interventions pour la détresse émotionnelle Si l'on considère la suite de la trajectoire des soins psychologiques en oncologie, après le repérage de la détresse et l'évaluation plus approfondie de cette détresse, nous en arrivons donc à la question des différentes modalités de traitement de cette détresse émotionnelle chez les survivants d'un cancer pédiatrique, plus particulièrement chez les survivants de LLA pédiatrique, la population à l'étude dans cette thèse. La présente thèse ne portait pas spécifiquement sur les traitements de prévention et d'intervention de la détresse émotionnelle, mais certaines conclusions permettent des pistes de réflexions cliniques sur l'intervention et la prévention de cette détresse. Notamment, l'étude de la caractérisation de la détresse émotionnelle nous a permis d'identifier la couleur particulière, essentiellement affective et anxieuse, de la détresse émotionnelle, mesurée par le TD, rapportée par les enfants, les adolescents et les adultes survivants de LLA pédiatrique. Ce qui nous amène à discuter de certaines pistes de réflexions pour les interventions de prévention et de traitement de cette détresse particulière.

Les résultats de l'étude de la caractérisation de la détresse peuvent nous éclairer sur l'importance de l'expérience affective des survivants d'une LLA pédiatrique, qui serait associée à la détresse émotionnelle. Ce constat peut nous amener à penser aux spécificités des interventions de prévention et de traitements pour cette détresse, en accordant une importance particulière au vécu émotionnel subjectif de l'enfant et de l'adolescent en traitement, ainsi que pour les survivants. Ces résultats appuient l'importance de la présence d'un soutien émotionnel, d'une écoute et d'une validation empathique sur les émotions vécues par les survivants, qui seraient certainement tout aussi bénéfique tout au long de la période de soin autant durant les traitements qu'à l'après-traitement. Différents types d'interventions centrées sur les émotions pourraient être bénéfiques pour les survivants, et pourraient même prévenir la détresse

émotionnelle des survivants, si ces interventions et ce soutien émotionnel étaient présents dès le début de la trajectoire de soins. Par exemple, des interventions de psychoéducation sur les émotions, abordant la diversité des émotions pouvant être ressenties par l'enfant ou l'adolescent atteint d'un cancer, ainsi que par le survivant, abordant également le caractère changeant du répertoire émotionnel possible et l'intensité des émotions, ainsi que les stratégies de régulation, d'expression et de communication des émotions, pourraient être des interventions ciblées sur la dimension affective de la détresse émotionnelle rapportée par les survivants de LLA pédiatrique.

Perspectives de recherche

Dans un premier temps, en ce qui concerne l'étude sur la détection de la détresse émotionnelle, il serait nécessaire d'effectuer des études pour vérifier l'efficacité et la généralisabilité des différentes stratégies de repérage de la détresse en deux étapes sur des échantillons différents de survivants de LLA pédiatriques, ainsi que sur des échantillons de survivants de d'autres types de cancers pédiatriques. Dans un deuxième temps, il serait important pour les études ultérieures d'utiliser des entretiens diagnostiques structurés comme *gold standards*, afin d'augmenter la validité des études et minimiser les limites pour l'interprétation des résultats. Dans un troisième temps, il serait intéressant de poursuivre les études sur des échantillons plus importants, permettant ainsi de résoudre les limites pour les corrections méthodologiques de la significativité, étant donné le nombre important de variables indépendantes analysées dans l'étude de la caractérisation et dans l'étude des facteurs prédicteurs de la détresse émotionnelle. De plus grands échantillons permettraient de diminuer le risque de résultats significatifs observés dus à cette limite, sans qu'il n'y ait de réelle association significative. Dans un dernier temps, il serait également pertinent d'effectuer plus d'études longitudinales, comprenant des mesures de la détresse émotionnelle, à plusieurs temps de mesure, à partir du diagnostic et tout au long de la trajectoire de soin ainsi que plusieurs années après les traitements. Il serait nécessaire d'étudier ce qui serait caractéristique pour chaque pattern de détresse (symptômes spécifiques rapportés, affects, etc.), afin d'identifier les différentes caractéristiques pouvant être associées à l'évolution de cette détresse à travers le temps. Ce qui pourrait également nous amener vers des pistes de réflexions pour la prévention et le traitement de cette détresse persistante, selon ses caractéristiques particulières.

Chapitre 7

Conclusion

La présente thèse avait comme objectif d'étudier la caractérisation, la détection et l'identification des facteurs explicatifs de la détresse émotionnelle d'une cohorte de survivants de LLA pédiatrique. Dans un premier temps, nous avons observé qu'un score élevé de détresse émotionnelle mesuré par le Thermomètre de Détresse chez des survivants de LLA pédiatrique, était caractérisé par l'affectivité négative chez les enfants et les adultes, et à l'anxiété chez les adultes seulement. Nous avons également observé qu'un faible niveau de détresse au TD était associé à l'affectivité positive chez les adultes. Les résultats ont également montré que la détresse émotionnelle des enfants et des adolescents est caractérisée par des items différents que la détresse émotionnelle des adultes. Dans un second temps, nous avons observé que cette détresse émotionnelle pouvait être détectée de manière plus efficace par une stratégie en deux étapes, combinant le TD et une des deux questions sur la tristesse et les inquiétudes du PedsQL 4.0, plutôt que par une stratégie en une seule étape utilisant le TD seul au seuil 4. Cette étude exploratoire sur les stratégies de détection de la détresse émotionnelle en deux étapes est une avenue novatrice dans la recherche sur la détection de la détresse en oncologie. Finalement, nous avons observé que la détresse émotionnelle ne serait pas associée à la dose cumulative de corticostéroïdes dans la littérature. La revue de littérature ayant observé ce résultat nous a permis de formuler des recommandations pour les futures études, afin de favoriser la synthèse des résultats sur les associations entre l'intensité des traitements de la LLA pédiatrique et les variables psychologiques. Les résultats de notre étude empirique, qui avait pour but d'explorer l'association possible entre la détresse émotionnelle des survivants et d'autres facteurs liés aux traitements, montrent qu'il n'y a pas de facteur relié aux traitements qui soit significativement associé à la détresse anxio-dépressive, la dépression ou l'anxiété. Certains résultats de la présente thèse peuvent contribuer au développement de la pratique clinique dans

les centres de cancérologie, particulièrement en ce qui concerne l'amélioration du TD, l'outil de repérage utilisé comme examen de routine pour le repérage de la détresse émotionnelle. Des recherches ultérieures sur la détresse émotionnelle des patients et des survivants de LLA pédiatriques, ainsi que pour d'autres types de cancer, sont nécessaires afin de parfaire les connaissances, la compréhension et les pistes de réflexions pour l'amélioration des services offerts en oncologie, ainsi que pour prévenir et traiter la détresse émotionnelle de manière la plus favorable et efficace qui soit.

Références

- Abrahams, H. J. G., Gielissen, M. F. M., de Lugt, M., Kleijer, E. F. W., Roos, W. K., Balk, E., . . . Knoop, H. (2016). The Distress Thermometer for screening for severe fatigue in newly diagnosed breast and colorectal cancer patients. *Psycho-Oncology*, *26*(5), 693-697. doi:10.1002/pon.4208
- Agence de la santé publique du Canada. (2012). Le cancer chez les enfants (de 0 à 14 ans) au Canada. Retrieved from <http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/cancer/fs-fi/cancer-child-enfant/index-fra.php#sur>
- Andersen, B. L., DeRubeis, R. J., Berman, B. S., Gruman, J., Champion, V. L., Massie, M. J., . . . Rowland, J. H. (2014). Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation. *Journal of Clinical Oncology*, *32*(15), 1605-1619. doi:10.1200/JCO.2013.52.4611
- Barnier, J., Biaudet, J., Briatte, F., Bouchet-Valat, M., Gallic, E., Giraud, F., . . . Robette, N. (2019). Analyse-R: Introduction à l'analyse d'enquêtes avec R et RStudio. RStudio. Retrieved from <https://github.com/larmarange/analyse-R>.
- Barry, C. T., & Pickard, J. D. (2008). Developmental issues. In M. Hersen (Ed.), *Handbook of Psychological Assessment, Case Conceptualization, and Treatment: Children and Adolescents* (Vol. 2, pp. 76-102). New Jersey, United States: John Wiley & Sons, Inc.
- Blenkiron, P., Brooks, A., Dearden, R., & McVey, J. (2014). Use of the distress thermometer to evaluate symptoms, outcome and satisfaction in a specialist psycho-oncology service. *General Hospital Psychiatry*, *36*, 607-612. doi:10.1016/j.genhosppsych.2014.06.003
- Boyes, A., D'Este, C., Carey, M., Lecathelinais, C., & Girgis, A. (2013). How does the Distress Thermometer compare to the Hospital Anxiety and Depression Scale for detecting possible cases of psychological morbidity among cancer survivors? *Supportive Care in Cancer*, *21*(1), 119-127. doi:10.1007/s00520-012-1499-3
- Brinkman, T. M., Li, C., Vannatta, K., Marchak, J. G., Lai, J. S., Prasad, P. K., . . . Krull, K. R. (2016). Behavioral, social, and emotional symptom comorbidities and profiles in adolescents survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*, *34*(28), 3417-3425. doi:10.1200/JCO.2016.66.4789
- Brinkman, T. M., Zhu, L., Zeltzer, L. K., Recklitis, C. J., Kimberg, C., Zhang, N., . . . Krull, K. R. (2013). Longitudinal patterns of psychological distress in adult survivors of childhood cancer. *Br J Cancer*, *109*(5), 1373-1381. doi:10.1038/bjc.2013.428
- Brown, R. T., Madan-Swain, A., Walco, G. A., Cherrick, I., Ievers, C. E., Conte, P. M., . . . Lauer, S. J. (1998). Cognitive and academic late effects among children previously treated for acute lymphoblastic leukemia receiving chemotherapy as CNS prophylaxis. *Journal of Pediatric Psychology*, *23*(5), 333-340. doi:10.1093/jpepsy/23.5.333
- Buizer, A. I., de Sonnevile, L. M. J., van den Heuvel-Eibrink, M. M., & Veerman, A. J. P. (2005). Chemotherapy and attentional dysfunction in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Effect of treatment intensity. *Pediatric Blood & Cancer*, *45*(3), 281-290. doi:10.1002/pbc.20397

- Bultz, B. D., & Carlson, L. E. (2006). Emotional distress: The sixth vital sign - Future directions in cancer care. *Psycho-Oncology*, *15*(2), 93-95. doi:10.1002/pon.1022
- Butler, R. W., & Haser, J. K. (2006). Neurocognitive effects of treatment for childhood cancer. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, *12*(3), 184-191. doi:10.1002/mrdd.20110
- Campbell, K., Scaduto, M., Sharp, W., Van Slyke, D., Whitlock, J. A., & Compas, B. (2007). A meta-analysis of the neurocognitive sequelae of treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, *49*(1), 65-73. doi:10.1002/pbc.20860
- Campbell, L. K., Scaduto, M., Van Slyke, D., Niarhos, F., Whitlock, J. A., & Compas, B. E. (2009). Executive function, coping, and behavior in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Pediatric Psychology*, *34*(3), 317-327. doi:10.1093/jpepsy/jsn080
- Canning, S., Bunton, P., & Talbot Robinson, L. (2014). Psychological, demographic, illness and treatment risk factors for emotional distress amongst paediatric oncology patients prior to reaching 5-year survivorship status. *Psycho-Oncology*, *23*(11), 1283-1291. doi:10.1002/pon.3563
- Carlson, L. E., & Bultz, B. D. (2004). Efficacy and medical cost offset of psychosocial interventions in cancer care: Making the case for economic analyses. *Psycho-Oncology*, *13*(12), 837-849. doi:10.1002/pon.832
- Carlson, L. E., Waller, A., & Mitchell, A. J. (2012). Screening for Distress and Unmet Needs in Patients With Cancer: Review and Recommendations. *Journal of Clinical Oncology*, *30*(11), 1160-1177. doi:10.1200/jco.2011.39.5509
- Carpentieri, S. C., Meyer, E. A., Delaney, B. L., Victoria, M. L., Gannon, B. K., Doyle, J. M., & Kieran, M. W. (2003). Psychosocial and behavioral functioning among pediatric brain tumor survivors. *Journal of Neuro-Oncology*, *63*(3), 279-287.
- Chambers, S. K., Zajdlewicz, L., Youlden, D. R., Holland, J. C., & Dunn, J. (2014). The validity of the distress thermometer in prostate cancer populations. *Psycho-Oncology*, *23*(2), 195-203. doi:10.1002/pon.3391
- Creameens, J., Eiser, C., & Blades, M. (2006). Characteristics of health-related self-report measures for children aged three to eight years: A review of the literature. *Quality of Life Research*, *15*(4), 739-754. doi:10.1007/s11136-005-4184-x
- de Vries, M. A., van Litsenburg, R. R., Huisman, J., Grootenhuis, M. A., Versluys, A. B., Kaspers, G. J. L., & Gemke, R. J. (2008). Effect of dexamethasone on quality of life in children with acute lymphoblastic leukaemia: a prospective observational study. *Health and Quality of Life Outcomes*, *6*(1), 1-8. doi:10.1186/1477-7525-6-103
- Dieng, M., Cust, A. E., Kasparian, N. A., Mann, G. J., & Morton, R. L. (2016). Economic evaluations of psychosocial interventions in cancer: A systematic review. *Psycho-Oncology*, *25*(12), 1380-1392. doi:10.1002/pon.4075
- Direction de la lutte contre le cancer. (2011). Rapport du comité d'oncologie psychosociale. Retrieved from <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2011/11-902-05F.pdf>
- Doss, A. J., Cook, K. T., & McLeod, B. D. (2008). Diagnostic Issues. In M. Hersen (Ed.), *Handbook of Psychological Assessment, Case Conceptualization, and Treatment: Children and Adolescents* (Vol. 2, pp. 25-52). New Jersey, United States: John Wiley & Sons, Inc.

- Edelmann, M. N., Ogg, R. J., Scoggins, M. A., Brinkman, T. M., Sabin, N. D., Pui, C.-H., . . . Krull, K. R. (2013). Dexamethasone exposure and memory function in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the SJLIFE cohort. *Pediatric Blood & Cancer*, *60*(11), 1778-1784. doi:10.1002/pbc.24644
- Ehlers, S. L., Davis, K., Bluethmann, S. M., Wuintiliani, L. M., Kendall, J., Ratwani, R. M., . . . Graves, K. D. (2019). Screening for psychosocial distress among patients with cancer: implications for clinical practice, healthcare policy, and dissemination to enhance cancer survivorship. *Translational Behavioral Medicine*, *9*(2), 282-291. doi:10.1093/tbm/iby123
- Eiser, C., Davies, H., Jenney, M., Stride, C., & Glaser, A. (2006). HRQOL implications of treatment with dexamethasone for children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatric Blood & Cancer*, *46*(1), 35-39. doi:10.1002/pbc.20432
- Elalfy, M., Ragab, I., Azab, I., Amin, S., & Abdel-Maguid, M. (2014). Neurocognitive Outcome and White Matter Anisotropy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors Treated with Different Protocols. *Pediatric Hematology and Oncology*, *31*(2), 194-204. doi:10.3109/08880018.2013.871763
- Fann, J. R., Ell, K., & Sharpe, M. (2012). Integrating Psychosocial Care Into Cancer Services. *Journal of Clinical Oncology*, *30*(11), 1178-1186. doi:10.1200/jco.2011.39.7398
- Felder-Puig, R., Scherzer, C., Baumgartner, M., Ortner, M., Aschenbrenner, C., Bieglmayer, C., . . . Dworzak, M. (2007). Glucocorticoids in the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia and Hodgkin's disease: A pilot study on the adverse psychological reactions and possible associations with neurobiological, endocrine, and genetic markers. *Clinical Cancer Research*, *13*(23), 7093-7100. doi:10.1158/1078-0432.ccr-07-0902
- Foley, B., Barakat, L. P., Herman, L., A., Radcliffe, J., & Molloy, P. (2000). The impact of childhood hypothalamic/chiasmatic brain tumors on child adjustment and family functioning. *Children's Health Care*, *29*(3), 209-223. doi:10.1207/S15326888CHC2903_5
- Follin, C., Erfurth, E. M., Johansson, A., Lätt, J., Sundgren, P. C., Österberg, K., . . . Björkman-Burtscher, I. M. (2016). Impaired brain metabolism and neurocognitive function in childhood leukemia survivors despite complete hormone supplementation in adulthood. *Psychoneuroendocrinology*, *73*, 157-165. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.07.222
- Fuemmeler, B. F., Elkin, T. D., & Mullins, L. L. (2002). Survivors of childhood brain tumors: Behavioral, emotional, and social adjustment. *Clinical Psychology Review*, *22*(4), 547-585. doi:10.1016/s0272-7358(01)00120-9
- Ganz, P. A., Earle, C. C., & Goodwin, P. J. (2012). Journal of Clinical Oncology Update on Progress in Cancer Survivorship Care and Research. *Journal of Clinical Oncology*, *30*(30), 3655-3656. doi:10.1200/jco.2012.45.3886
- Gianinazzi, M. E., Corina, C., Rueegg, C. S., von der Weid, N. X., Niggli, F. N., Kuehni, C. E., & Michel, G. (2014). Mental health-care utilization in survivors of childhood cancer and siblings: the Swiss childhood cancer survivor study. *Support Care Cancer*, *22*, 339-349. doi:10.1007/s00520-013-1976-3
- Gianinazzi, M. E., Rueegg, C. S., Wengenroth, L., Bergstraesser, E., Rischewski, J., Ammann, R. A., . . . Spog. (2013). Adolescent survivors of childhood cancer: are they vulnerable for psychological distress? *Psycho-Oncology*, *22*(9), 2051-2058. doi:10.1002/pon.3249

- Gouvernement du Québec. (2018). *Statistiques de santé et de bien-être selon le sexe - Tout le Québec*. Québec: Gouvernement du Québec Retrieved from <http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/statistiques-donnees-sante-bien-etre/statistiques-de-sante-et-de-bien-etre-selon-le-sexe-volet-national/>.
- Graves, K. D., Arnold, S. M., Love, C. L., Kirsh, K. L., Moore, P. G., & Passik, S. D. (2007). Distress screening in a multidisciplinary lung cancer clinic: Prevalence and predictors of clinically significant distress. *Lung Cancer*, 55(2), 215-224. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2006.10.001>
- Groth-Marnat, G. (2009). *Handbook of psychological assessment* (5th ed.). New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.
- Haddy, T. B., Mosher, R. B., & Reaman, G. H. (2009). Late effects in long-term survivors after treatment for childhood acute leukemia. *Clinical Pediatrics*, 48(6), 601-608. doi:10.1177/0009922809332680
- Halvorsen, J. F., Sund, A. M., Zeltzer, L., Ådnanes, M., Jensberg, H., Eikemo, T. A., . . . Reinjfjell, T. (2017). Health-related quality of life and psychological distress in young adult survivors of childhood cancer and their association with treatment, education, and demographic factors. *Quality of Life Research*. doi:10.1007/s11136-017-1716-0
- Harila, M. J., Niinivirta, T. I., Winqvist, S., & Harila-Saari, A. H. (2011). Low depressive symptom and mental distress scores in adult long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Pediatric Hematology Oncology*, 33(3), 194-198. doi:10.1097/MPH.0b013e3181ff0e2e.
- Haupt, R., Novakovic, B., Fears, T. R., Byrne, J., Robinson, L. L., Tucker, M. A., & Reaman, G. H. (1996). Can protocol-specified doses of chemotherapy and radiotherapy be used as a measure of treatment actually received? A CCG/NIH study on long-term survivors of acute lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Epidemiology*, 49(6), 687-690. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(96\)00029-7](http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(96)00029-7)
- Holland, J. C., Bultz, B. D., & National comprehensive Cancer, N. (2007). The NCCN guideline for distress management: a case for making distress the sixth vital sign. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 5(1), 3-7.
- Holmquist, L. A., & Scott, J. (2002). Treatment, age, and time-related predictors of behavioral outcome in pediatric brain tumor survivors. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 9(4), 315-321. doi:10.1023/A:1020791018897
- Hosmer, D. W., Lemeshow, S., & Sturdivant, R. X. (2013). *Applied logistic regression* (Third ed.). New Jersey, United States: John Wiley & Sons, Inc.
- Howell, D., Keshavarz, H., Esplen, M. J., Hack, T. F., Hamel, M., Howes, J., . . . Ali, M. (2015). *Pan-Canadian Practice Guideline: Screening, assessment and management of psychosocial distress, depression and anxiety in adults with cancer*. Toronto: Canadian Partnership Against Cancer and the Canadian Association of Psychosocial Oncology.
- Huscher, D., Thiele, K., Gromnica-Ihle, E., Hein, G., Demary, W., Dreher, R., . . . Buttgerer, F. (2009). Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Annals of the rheumatic diseases*, 68(7), 1119-1124. doi:10.1136/ard.2008.092163
- Inaba, H., & Pui, C.-H. (2010). Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet Oncology*, 11(11), 1096-1106. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70114-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70114-5)
- Jacola, L. M., Edelstein, K., Liu, W., Pui, C.-H., Hayashi, R., Kadan-Lottick, N. S., . . . Krull, K. R. (2016). Cognitive, behaviour, and academic functioning in adolescent and young

- adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *The Lancet Psychiatry*, 3(10), 965-972. doi:[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30283-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30283-8)
- Janzen, L. A., & Spiegler, B. J. (2008). Neurodevelopmental sequelae of pediatric acute lymphoblastic leukemia and its treatment. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 14(3), 185-195. doi:10.1002/ddrr.24
- Judd, L. L., Schettler, P. J., Brown, E. S., Wolkowitz, O. M., Sternberg, E. M., Bender, B. G., . . . Singh, G. (2014). Adverse consequences of glucocorticoid medication: Psychological, cognitive, and behavioral effects. *The American Journal of Psychiatry*, 171(10), 1045-1051. doi:10.1176/appi.ajp.2014.13091264
- Kahalley, L. S., Wilson, S. J., Tyc, V. L., Conklin, H. M., Hudson, M. M., Wu, S., . . . Hinds, P. S. (2013). Are the psychological needs of adolescent survivors of pediatric cancer adequately identified and treated? *Psycho-Oncology*, 22(2), 447-458. doi:10.1002/pon.3021
- Kayani, S., & Shannon, D. C. (2002). Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids. *Chest*, 122(2), 624-628. doi:10.1378/chest.122.2.624
- Kazak, A. E., Barakat, L. P., Askins, M. A., McCafferty, M., Lattomus, A., Ruppe, N., & Deatrck, J. (2017). Provider perspectives on the implementation of psychosocial risk screening in pediatric cancer. *Journal of Pediatric Psychology*, 42(6), 700-710. doi:10.1093/jpepsy/jsw/110
- Kazak, A. E., Brier, M., Alderfer, M. A., Reilly, A., Fooks Parker, S., Rogerwick, S., . . . Barakat, L. P. (2012). Screening for psychosocial risk in pediatric cancer. *Pediatric Blood & Cancer*, 59(5), 822-827. doi:10.1002/pbc.24166
- Kazak, A. E., DeRosa, B. W., Schwartz, L. A., Hobbie, W., Carlson, C., Ittenbach, R. F., . . . Ginsberg, J. P. (2010). Psychological outcomes and health beliefs in adolescent and young adult survivors of childhood cancer and controls. *Journal of Clinical Oncology*, 28(12), 2002-2007. doi:10.1200/JCO.2009.25.9564.
- Kazak, A. E., Hocking, M. C., Ittenbach, R. F., Meadows, A. T., Hobbie, W., DeRosa, B. W., . . . Reilly, A. (2012). A revision of the intensity of treatment rating scale: classifying the intensity of pediatric cancer treatment. *Pediatric Blood & Cancer*, 59, 96-99. doi:10.1002/pbc.23320
- Kitamura, Y., Hattori, S., Yoneda, S., Watanabe, S., Kanemoto, E., Sugimoto, M., . . . Sando, T. (2015). Doxorubicin and cyclophosphamide treatment produces anxiety-like behavior and spatial cognition impairment in rats: Possible involvement of hippocampal neurogenesis via brain-derived neurotrophic factor and cyclin D1 regulation. *Behavioural Brain Research*, 292, 184-193. doi:10.1016/j.bbr.2015.06.007
- Kunin-Batson, A., Kadan-Lottick, N., & Neglia, J. P. (2014). The contribution of neurocognitive functioning to quality of life after childhood acute lymphoblastic leukemia. *Psycho-Oncology*, 23(6), 692-699. doi:10.1002/pon.3470
- Kunin-Batson, A. S., Lu, X., Balsamo, L., Graber, K., Devidas, M., Hunger, S. P., . . . Kadan-Lottick, N. S. (2016). Prevalence and predictors of anxiety and depression after completion of chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: A prospective longitudinal study. *Cancer*, 112(10), 1608-1617. doi:10.1002/cncr.29946

- Kurtz, B. P., & Abrams, A. N. (2011). Psychiatric aspects of pediatric cancer. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 19(2), 401-421. doi:10.1016/j.chc.2010.01.009.
- Langer, T., Martus, P., Ottensmeier, H., Hertzberg, H., Beck, J. D., & Meier, W. (2002). CNS late-effects after ALL therapy in childhood. Part III: neuropsychological performance in long-term survivors of childhood ALL: impairments of concentration, attention, and memory. *Medical and Pediatric Oncology*, 38(5), 320-328. doi:10.1002/mpo.10055
- Lebel, S., Maheu, C., Lefebvre, M., Secord, S., Courbasson, C., Singh, M., . . . Catton, P. (2014). Addressing fear of cancer recurrence among women with cancer: a feasibility and preliminary outcome study. *Journal of Cancer Survivorship*, 8(3), 485-496. doi:10.1007/s11764-014-0357-3
- Lengacher, C. A., Johnson-Mallard, V., Post-White, J., Moscoso, M. S., Jacobsen, P. B., Klein, T. W., . . . Kip, K. E. (2009). Randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction (MBSR) for survivors of breast cancer. *Psycho-Oncology*, 18(12), 1261-1272. doi:10.1002/pon.1529
- Liu, W., Cheung, Y. T., Brinkman, T. M., Banerjee, P., Srivastava, D., Nolan, V. G., . . . Krull, K. R. (2018). Behavioral symptoms and psychiatric disorders in child and adolescent long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *Psycho-Oncology*, 27(6), 1597-1607. doi:10.1002/pon.4699
- Lund, L. W., Winther, J. F., Dalton, S. O., Cederkvist, L., Jeppesen, P., Deltour, I., . . . Johansen, C. (2013). Hospital contact for mental disorders in survivors of childhood cancer and their siblings in Denmark: a population-based cohort study. *The Lancet Oncology*, 14(10), 971-980. doi:10.1016/S1470-2045(13)70351-6
- Lycke, M., Lefebvre, T., Pottel, L., Pottel, H., Ketelaars, L., Stellamans, K., . . . Debruyne, P. R. (2017). The distress thermometer predicts subjective, but not objective, cognitive complaints six months after treatment initiation in cancer patients. *Journal of Psychosocial Oncology*, 35(6), 741-757. doi:10.1080/07347332.2017.1365798
- Marcoux, S., Chapdelaine, A., Robaey, P., Sinnott, D., Krajcinovic, M., & Laverdière, C. (2015). Abstract 1629: Prednisone versus dexamethasone acute toxicity and cumulative doses variations in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Research*, 75(15 Supplement), 1629. doi:10.1158/1538-7445.am2015-1629
- Marcoux, S., Robaey, P., Krajcinovic, M., Moghrabi, A., & Laverdière, C. (2012). Predictive factors of internalized and externalized behavioral problems in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 58(6), 971-977. doi:10.1002/pbc.24079
- Mariotto, A. B., Rowland, J. H., Yabroff, R., Scoppa, S., Hachey, M., Ries, L., & Feuer, E. J. (2009). Long-term survivors of childhood cancers in the United States. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*, 18(4), 1033-1040.
- Martínez, P., Andreu, Y., Galdón, M. J., & Ibáñez, E. (2015). Improving the Diagnostic Accuracy of the Distress Thermometer: A Potential Role for the Impact Thermometer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 50(1), 124-129. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.02.004
- McCabe, M. S., Bhatia, S., Oeffinger, K. C., Reaman, G. H., Tyne, C., Wollins, D. S., & Hudson, M. M. (2013). American Society of Clinical Oncology Statement: Achieving High-Quality Cancer Survivorship Care. *Journal of Clinical Oncology*, 31(5), 631-640. doi:10.1200/jco.2012.46.6854

- McDonnell, G. A., Salley, C. G., Barnett, M., DeRosa, A. P., Werk, R. S., Hourani, A., . . . Ford, J. S. (2017). Anxiety Among Adolescent Survivors of Pediatric Cancer. *Journal of Adolescent Health, 61*(4), 409-423. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2017.04.004>
- McGrath, P., & Pitcher, L. (2002). "Enough is enough": qualitative findings on the impact of dexamethasone during reinduction consolidation for paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Support Care Cancer, 10*, 146-155.
- McGrath, P., & Rawson-Huff, N. (2010). Corticosteroids during continuation therapy for acute lymphoblastic leukemia: the psycho-social impact. *Issues in Comprehensive Pediatric Nursing, 33*(1), 5-19. doi:10.3109/01460860903486572.
- McNeer, J. L., & Nachman, J. B. (2010). The optimal use of steroids in paediatric acute lymphoblastic leukaemia: no easy answers. *British Journal of Haematology, 149*(5), 638-652. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08192.x.
- Merport, A., Bober, S. L., Grose, A., & Recklitis, C. J. (2011). Can the distress thermometer (DT) identify significant psychological distress in long-term cancer survivors?: a comparison with the Brief Symptom Inventory-18 (BSI-18). *Supportive Care in Cancer, 20*(1), 195-198. doi:10.1007/s00520-011-1269-7
- Mertens, A. C., Brand, S., Ness, K. K., Li, Z., Mitby, P. A., Riley, A., . . . Zeltzer, L. (2014). Health and well-being in adolescent survivors of early childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Psycho-Oncology, 23*(3), 266-275. doi:10.1002/pon.3413
- Merzoug, S., Toumi, M. L., Boukhris, N., Baudin, B., & Tahraoui, A. (2011). Adriamycin-related anxiety-like behavior, brain oxidative stress and myelotoxicity in male Wistar rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 99*(4), 639-647. doi:10.1016/j.pbb.2011.06.015
- Michel, G., Rebholz, C. E., von der Weid, N. X., Bergstraesser, E., & Kuehni, C. E. (2010). Psychological Distress in Adult Survivors of Childhood Cancer: The Swiss Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology, 28*(10), 1740-1748. doi:10.1200/jco.2009.23.4534
- Michel, G., & Vetsch, J. (2015). Screening for psychological late effects in childhood, adolescent and young adult cancer survivors: a systematic review. *Curr Opin Oncol., 27*(4), 297-305. doi:10.1096/CCO.000000000000196
- Mitchell, A. J. (2007). Pooled results from 38 analyses of the accuracy of distress thermometer and other ultra-short methods of detecting cancer-related mood disorders. *Journal of Clinical Oncology, 25*(29), 4670-4681. doi:10.1200/jco.2006.10.0438
- Mitchell, A. J., Baker-Glenn, E. A., Granger, L., & Symonds, P. (2010). Can the distress thermometer be improved by additional mood domains? Part I. Initial validation of the emotion thermometers tool. *Psycho-Oncology, 19*(2), 125-133. doi:10.1002/pon.1523
- Mitchell, A. J., Lord, K., Slattery, J., Grainger, L., & Symonds, P. (2012). How feasible is implementation of distress screening by cancer clinicians in routine clinical care? *Cancer, 118*(24), 6260-6269. doi:10.1002/cncr.27648
- Mitchell, A. J., Meader, N., Davies, E., Clover, K., Carter, G. L., Loscalzo, M. J., . . . Zabora, J. (2012). Meta-analysis of screening and case finding tools for depression in cancer: Evidence based recommendations for clinical practice on behalf of the Depression in Cancer Care consensus group. *Journal of Affective Disorders, 140*(2), 149-160. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2011.12.043>

- Mitchell, A. J., Waller, A., & Carlson, L. E. (2012). Implementing a screening programme for distress in cancer settings: science and practice. *Psicooncologia*, *9*(2-3), 259-275. doi:10.5209/rev_PSIC.2013.v9.n2-3.40896
- Moleski, M. (2000). Neuropsychological, neuroanatomical, and neurophysiological consequences of CNS chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *15*(7), 603-630. doi:10.1016/S0887-6177(99)00050-5
- Mrakotsky, C. M., Silverman, L. B., Dahlberg, S. E., Alyman, M. C. A., Sands, S. A., Queally, J. T., . . . Waber, D. P. (2011). Neurobehavioral side effects of corticosteroids during active treatment for acute lymphoblastic leukemia in children are age-dependent: Report from Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. *Pediatric Blood & Cancer*, *57*(3), 492-498. doi:10.1002/pbc.23060
- National Comprehensive Cancer Network. (2003). Distress management. Clinical practice guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, *1*(3), 344-374.
- National Comprehensive Cancer Network. (2013). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Distress Management Version 2.2013.
- National Comprehensive Cancer Network. (2017). *National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Patients: Distress, Version 1.2017*. United States, Washington: National Comprehensive Network, Inc.
- Oeffinger, K. C., Mertens, A. C., Sklar, C. A., Kawashima, T., Hudson, M. M., Meadows, A. T., . . . Robison, L. L. (2006). Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *The New England Journal of Medicine*, *355*(15), 1572-1582. doi:10.1056/NEJMs060185
- Patel, S. K., Mullins, W., Turk, A., Dekel, N., Kinjo, C., & Sato, J. K. (2011). Distress screening, rater agreement, and services in pediatric oncology. *Psycho-Oncology*, *20*(12), 1324-1333. doi:10.1002/pon.1859
- Patten, S. B., & Neutel, C. I. (2000). Corticosteroid-induced adverse psychiatric effects: incidence, diagnosis and management. *Drug Safety*, *22*(2), 111-122. doi:10.2165/00002018-200022020-00004
- Pépin, A. J., Carret, A. S., & Sultan, S. (2015). Quality of Life. In K. Scheinemann & E. Bouffet (Ed.), *Pediatric Neuro-oncology* (pp. 277-288). New York: Springer.
- Pépin, A. J., Cloutier-Bergeron, A., Malboeuf-Hurtubise, C., Achille, M., Krajinovic, M., Laverdière, C., . . . Sultan, S. (2016). Adverse neuropsychological effects associated with cumulative doses of corticosteroids to treat childhood acute lymphoblastic leukemia: A literature review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, *107*, 138-148. doi:10.1016/j.critrevonc.2016.09.001
- Pépin, A. J., Lippé, S., Krajinovic, M., Laverdière, C., Michon, B., Sinnett, D., & Sultan, S. (2017). How to interpret high levels of distress when using the Distress Thermometer in the long-term follow-up clinic? A study with Acute Lymphoblastic Leukemia survivors. *Pediatric Hematology and Oncology*, *34*(3), 131-135. doi:10.1080/08880018.2017.1338805
- Pépin, A. J., Longpré, C., & Sultan, S. (2016). Survivre à un cancer pédiatrique: Quelles conséquences et quelles prises en charge psychologiques? *Psychologie Québec*, *33*(31), 35-37.
- Pound, C. M., Clark, C., Ni, A., Athale, U., Lewis, V., & Halton, J. M. (2012). Corticosteroids, Behavior, and Quality of Life in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia;

- A Multicentered Trial. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 34(7), 517-523. doi:10.1097/MPH.0b013e318257fdac
- Prasad, P. K., Hardy, K. K., Zhang, N., Edelstein, K., Srivastava, D., Zeltzer, L., . . . Krull, K. (2015). Psychosocial and Neurocognitive Outcomes in Adult Survivors of Adolescent and Early Young Adult Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*, 33(23), 2545-2552. doi:10.1200/jco.2014.57.7528
- Pui, C. H., & Evans, W. E. (2013). A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Seminars in Hematology*, 50(3), 185-196. doi:10.1053/j.seminhematol.2013.06.007
- Recklitis, C. J., Blackmon, J. E., & Chang, G. (2016). Screening young adult cancer survivors for distress with the Distress Thermometer: Comparisons with a structured clinical diagnostic interview. *Cancer*, 122(2), 296-303. doi:10.1002/cncr.29736
- Recklitis, C. J., Licht, I., Ford, J., Oeffinger, K., & Diller, L. (2007). Screening adult survivors of childhood cancer with the distress thermometer: A comparison with the SCL-90-R. *Psycho-Oncology*, 16(11), 1046-1049. doi:10.1002/pon.1212
- Reddick, W. E., Shan, Z. Y., Glass, J. O., Helton, S., Xiong, X., Wu, S., . . . Mulhern, R. K. (2006). Smaller white-matter volumes are associated with larger effects in attention and learning among long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 106(4), 941-949. doi:10.1002/cncr.21679
- Reimers, T. S., Mortensen, E. L., Nysom, K., & Schmiegelow, K. (2009). Health-related quality of life in long-term survivors of childhood brain tumors. *Pediatric Blood & Cancer*, 53(6), 1086-1091. doi:10.1002/pbc.22122.
- Rivest, J., Robitaille, M., & Joannette, S. (2017). *La détresse des personnes atteintes de cancer: un incontournable dans les soins. Recommandations de Comtié ad hoc sur la détection de la détresse du Comité national des cogestionnaires de la Direction générale de cancérologie*. Québec, QC: Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux.
- Rowland, J. H., Hewitt, M., & Ganz, P. A. (2006). Cancer Survivorship: A New Challenge in Delivering Quality Cancer Care. *Journal of Clinical Oncology*, 24(32), 5101-5104. doi:10.1200/jco.2006.09.2700
- Sands, S. A., & Pasichow, K. P. (2009). Psychological and social impact of being a pediatric brain tumor survivor. In S. Goldman & C. Turner (Eds.), *Late effects of treatment for brain tumors. Cancer Treatment and Research* (Vol. 150, pp. 297-307). Boston: Springer.
- Schellekens, M. P. J., van den Hurk, D. G. M., Prins, J. B., Molema, J., van der Drift, M. A., & Speckens, A. E. M. (2016). The suitability of the Hospital Anxiety and Depression Scale, Distress Thermometer and other instruments to screen for psychiatric disorders in both lung cancer patients and their partners. *Journal of Affective Disorders*, 203, 176-183. doi:10.1016/j.jad.2016.05.044
- Schultz, K. A. P., Ness, K. K., Whitton, J., Recklitis, C., Zebrack, B., Robison, L. L., . . . Mertens, A. C. (2007). Behavioral and social outcomes in adolescent survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *Journal of Clinical Oncology*, 25(24), 3649-3656. doi:10.1200/jco.2006.09.2486
- Selove, R., Kroll, T., Coppes, M., & Chang, Y. (2012). Psychosocial services in the first 30 days after diagnosis: Results of a web-based survey of Children's Oncology Group (COG) Member Institutions. *Pediatric Blood & Cancer*, 58, 435-440. doi:10.1002/pbc.23235

- Société canadienne du Cancer. (2019). Statistiques sur le cancer chez l'enfant. Retrieved from <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/childhood-cancer-statistics/?region=qc>
- Société canadienne du cancer et Institut national du cancer du Canada. (2008). *Statistiques canadiennes sur le cancer 2008*. Toronto, Canada.
- Spiegler, B. J., Kennedy, K., Maze, R., Greenberg, M. L., Weitzman, S., Hitzler, J. K., & Nathan, P. C. (2006). Comparison of long-term neurocognitive outcomes in young children with acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation or high-dose or very high-dose intravenous methotrexate. *Journal of Clinical Oncology*, *24*(24), 3858-3864. doi:10.1200/JCO.2006.05.9055
- Stanley, M. L. (2017). *Barriers and facilitations to implementing psychosocial distress assessments in the pediatric oncology setting*. (Ph.D.), University of North Carolina, United States. Retrieved from <https://search.proquest.com/docview/1917496891?accountid=12543> (10256965)
- Streiner, D. L. (2003). Diagnosing Tests: Using and Misusing Diagnostic and Screening Tests. *Journal of Personality Assessment*, *81*(3), 209-219. doi:10.1207/S15327752JPA8103_03
- Stuber, M. L., Meeske, K. A., Krull, K. R., Leisenring, W., Stratton, K., Kazak, A. E., . . . Zeltzer, L. K. (2010). Prevalence and Predictors of Posttraumatic Stress Disorder in Adult Survivors of Childhood Cancer. *Pediatrics*, *125*(5), 1124-1134. doi:10.1542/peds.2009-2308
- Sultan, S., & Fisher, L. (2010). Depression as a proxy of negative affect? A critical examination of the use of the CES-D in type 2 diabetes. *Revue Européenne de Psychologie Appliquée/European Review of Applied Psychology*, *60*(2), 97-104. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.erap.2009.12.002
- Sultan, S., Luminet, O., & Hartemann, A. (2010). Cognitive and anxiety symptoms in screening for clinical depression in diabetes: A systematic examination of diagnostic performances of the HADS and BDI-SF. *Journal of Affective Disorders*, *123*, 332-336.
- Tonsing, K. N., & Vungkhanching, M. (2018). Assessing psychological distress in cancer patients: The use of distress thermometer in an outpatient cancer/hematology treatment center. *Social Work in Health Care*, *57*(2), 126-136. doi:10.1080/00981389.2017.1402844
- van der Geest, I. M. M., van Dorp, W., Pluijm, S. M. F., & van der Heuvel-Eibrink, M. M. (2018). The distress thermometer provides a simple screening tool for selecting distressed childhood cancer survivors. *Acta Paediatrica*, *107*(5), 871-874. doi:10.1111/apa.14251
- van Litsenburg, R. R., Huisman, J., Hoogerbrugge, P. M., Egeler, R. M., Kaspers, G. J., & Gemke, R. J. (2011). Impaired sleep affects quality of life in children during maintenance treatment for acute lymphoblastic leukemia: an exploratory study. *Health and Quality of Life Outcomes*, *9*(1), 1-7. doi:10.1186/1477-7525-9-25
- Varni, J. W., Burwinkle, T. M., Katz, E. R., Meeske, K., & Dickinson, P. (2002). The PedsQL (TM) in pediatric cancer - Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory (TM) Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module. *Cancer*, *94*(7), 2090-2106. doi:10.1002/cncr.10427
- Varni, J. W., Seid, M., & Kurtin, P. S. (2001). PedsQL (TM) 4.0: Reliability and validity of the pediatric quality of life Inventory (TM) Version 4.0 generic core scales in healthy and

- patient populations. *Medical Care*, 39(8), 800-812. doi:10.1097/00005650-200108000-00006
- Vodermaier, A., Linden, W., & Siu, C. (2009). Screening for Emotional Distress in Cancer Patients: A Systematic Review of Assessment Instruments. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(21), 1464-1488. doi:10.1093/jnci/djp336
- von der Weid, N., Mosimann, I., Hirt, A., Wacker, P., Nenadov Beck, M., Imbach, P., . . . Wagner, H. P. (2003). Intellectual outcome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia treated with chemotherapy alone: age- and sex-related differences. *European Journal of Cancer*, 39(3), 359-365. doi:10.1016/S0959-8049(02)00260-5
- Waber, D. P., Turek, J., Catania, L., Stevenson, K., Robaey, P., Romero, I., . . . Silverman, L. B. (2007). Neuropsychological outcomes from a randomized trial of triple intrathecal chemotherapy compared with 18 Gy cranial radiation as CNS treatment in acute lymphoblastic leukemia: findings from Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01. *Journal of Clinical Oncology*, 25(31), 4914-4921. doi:10.1200/JCO.2007.10.8464
- Waller, A., Williams, A., Groff, S. L., Bultz, B. D., & Carlson, L. E. (2013). Screening for distress, the sixth vital sign: examining self-referral in people with cancer over a one-year period. *Psycho-Oncology*, 22(2), 388-395. doi:10.1002/pon.2102
- Walsh, L. J., Wong, C. A., Osborne, J., Cooper, S., Lewis, S. A., Pringle, M., . . . Tattersfield, A. E. (2001). Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax*, 56(4), 279-284. doi:10.1136/thorax.56.4.279
- Warris, L. T., van den Heuvel-Eibrink, M. M., den Hoed, M. A., Aaren, F. K., Pieters, R., & van den Akker, E. L. (2014). Does dexamethasone induce more neuropsychological side effects than prednisone in pediatric acute lymphoblastic leukemia? A systematic review. *Pediatric Blood & Cancer*, 61(7), 1313-1318. doi:10.1002/pbc.24988
- Weinstein, A. G., Henrich, C. C., Armstrong, G. T., Stratton, K. L., King, T. Z., Leisenring, W. M., & Krull, K. R. (2018). Roles of positive psychological outcomes in future health preception and mental health problems: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Psycho-Oncology*, 27, 2754-2760. doi:10.1002/pon.4881
- Yergeau, E., & Poirier, M. (2013). SPSS à l'UdeS. Retrieved from <http://spss.espaceweb.usherbrooke.ca>
- Zebrack, B. J., Zeltzer, L. K., Whitton, J., Mertens, A. C., Odom, L., Berkow, R., & Robison, L. L. (2002). Psychological outcomes in long-term survivors of childhood leukemia, Hodgkin's disease, and non-Hodgkin's lymphoma: A report from the childhood cancer survivor study. *Pediatrics*, 110(1), 42-52. doi:10.1542/peds.110.1.42
- Zeltzer, L. K., Lu, Q., Leisenring, W., Tsao, J. C., Recklitis, C., Armstrong, G., . . . Ness, K. K. (2008). Psychosocial outcomes and health-related quality of life in adult childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 17(2), 435-446. doi:10.1158/1055-9965.EPI-07-2541.
- Zeltzer, L. K., Recklitis, C., Buchbinder, D., Zebrack, B., Casillas, J., Tsao, J. C. I., . . . Krull, K. (2009). Psychological Status in Childhood Cancer Survivors: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*, 27(14), 2396-2404. doi:10.1200/jco.2008.21.1433

Annexe A

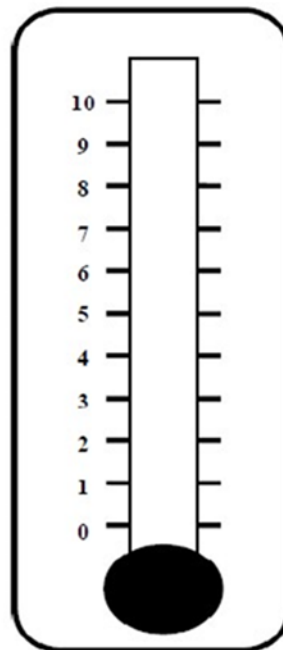
Thermomètre de Détresse (TD)

Thermomètre de détresse

Version francophone adaptée du *Distress Thermometer (DT)* (NCCN, 2003)

Comment évaluez-vous votre détresse durant la dernière semaine, incluant aujourd'hui?
SVP, encerclez un chiffre sur le thermomètre.

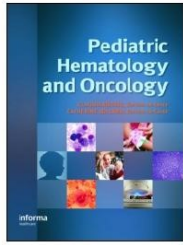
Détresse extrême



Aucune détresse

Annexe B

Version publiée de l'article 1



How to interpret high levels of distress when using the Distress Thermometer in the long-term follow-up clinic? A study with Acute Lymphoblastic Leukemia survivors

A. J. Pépin, S. Lippé, M. Krajinovic, C. Laverdière, B. Michon, D. Sinnett & S. Sultan

To cite this article: A. J. Pépin, S. Lippé, M. Krajinovic, C. Laverdière, B. Michon, D. Sinnett & S. Sultan (2017): How to interpret high levels of distress when using the Distress Thermometer in the long-term follow-up clinic? A study with Acute Lymphoblastic Leukemia survivors, *Pediatric Hematology and Oncology*

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/08880018.2017.1338805>



Published online: 18 Sep 2017.



Submit your article to this journal [↗](#)



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
<http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iph20>



How to interpret high levels of distress when using the Distress Thermometer in the long-term follow-up clinic? A study with Acute Lymphoblastic Leukemia survivors

A. J. Pépin^{a,b}, S. Lippé^{a,b}, M. Krajinovic^{a,c}, C. Laverdière^{a,c}, B. Michon^d, D. Sinnett^{a,c}, and S. Sultan^{a,b,c}

^aCHU Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada; ^bDepartment of Psychology, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada; ^cDepartment of Pediatrics, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada; ^dCHUL Québec, Québec, Québec, Canada

ABSTRACT

Objectives: Recent guidelines recommend to assess emotional distress in pediatric oncology during treatment and in after care. One tool used to do this is the distress thermometer (DT), a simple tool which has almost exclusively been studied in its screening abilities. Given its increased use as a measure of distress per se, it is necessary to document its concurrent validity. The goal of this study was to identify clinical domains (eg, depression, anxiety) and individual symptoms associated with pediatric cancer survivors' rating on the DT. **Participants:** To do so we used data collected from 84 young (≤ 18 years old), and 120 older (> 18 years old) survivors who were treated for pediatric leukemia. **Methods:** Participants responded to self-report questionnaires as part of a research visit. **Results:** Results from stepwise regressions show that in the younger group, high scores on the thermometer were associated with higher negative affectivity only. In adults, high scores were associated with higher anxiety, higher negative affectivity, and lower positive affectivity. When exploring associations with individual items, we found that the main emotional tone reflected by the thermometer score was anxiety. **Conclusions:** Interpreting ratings on the thermometer should probably focus on anxiety in childhood cancer survivors. This widely used tool also does not measure the same domains in young versus older survivors, so that age groups should be considered separately in future work.

ARTICLE HISTORY

Received 7 December 2016
Revised 5 April 2017
Accepted 22 May 2017

KEYWORDS

Affects, after care; anxiety; depression; emotional distress; pediatric cancer

Background

Survivors of pediatric cancer are at high risk for suffering from depressive and anxiety symptoms, behavioral problems, and significant distress [1, 2]. These repercussions affect children, adolescents, and adults who need to be assessed and referred for treatment if necessary. In Canada, following the acknowledgment of distress as the sixth vital sign, the national cancer board (Direction Québécoise de Cancérologie) prescribes the use of a distress evaluation during treatment and in after care, both in adult and pediatric oncology [3].

Among the detection tools of emotional distress routinely used in oncology, the distress thermometer (DT) is one of the most studied, mainly among adults but also in children [5].

CONTACT S. Sultan  serge.sultan@umontreal.ca  Division of Pediatric Hematology-Oncology, Centre de Cancérologie Charles-Bruneau, 3175, Chemin Côte-Sainte-Catherine, Montréal, Québec H3T 1C5, Canada.

© 2017 Taylor & Francis Group, LLC

The DT is a single-item, pencil-and-paper self-report on a visual-analog scale, which measures emotional distress over the past week from 0 (*no distress*) to 10 (*extreme distress*) [4, 6]. The DT is quick to respond (2 minutes), it needs no scoring, and is simple to interpret. It is typically used by nurses or other health professionals [6, 7]. Both child/adult versions of the DT have been used with survivors with some success [8, 9]. Based on ongoing research, the DT could be used in the long-term clinics to identify a risk of distress in survivors. With a cut-point of 3, this instrument has shown a sensitivity of 77–88% and a specificity of 72–79% to detect cases of anxiety, depression, and comorbid anxiety-depression, in cancer survivors [8]. In fact, the majority of studies to date focus on the ability to detect anxiety and depression using clinical or subclinical thresholds [9]. However, very few studies have sought to highlight the psychological domains and symptoms associated with DT ratings, particularly following treatments of pediatric cancer [10]. The DT is a useful tool to detect clinical distress, but we do not know exactly which specific symptoms are associated with high scores of distress. Documenting concurrent validity of tools such as the DT is of primary importance as users are increasingly treating distress level on this thermometer as outcomes or predictors of clinical change, independently from their screening abilities. [11, 12].

The aims of this study were to: (a) identify specific symptoms and affects associated with DT scores in a sample of pediatric cancer survivors and (b) compare these symptoms and affects across age groups: children and adolescents (≤ 18 years old) vs. adults (> 18 years old).

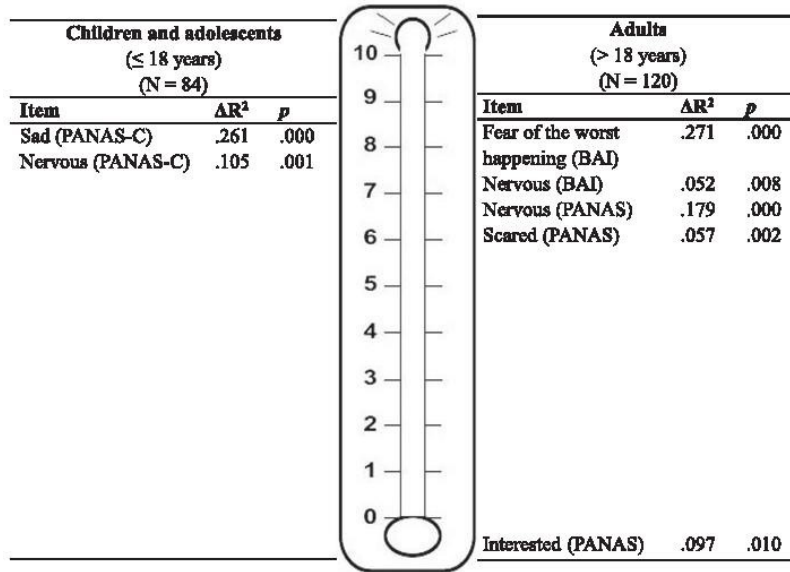
Materials and methods

The sample includes 204 pediatric cancer survivors (47% men; 53% women; 41% ≤ 18 years old), from the PETALE-PSY childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) survivor cohort, who have been followed at the Sainte-Justine UHC (Montreal, $N = 176$) and Québec UHC (Quebec, $N = 28$), and treated since 1989 according to the Dana Farber Cancer Institute protocols, without recurrence. This cohort was recruited consecutively from February 2013 to May 2016. Children and adolescents ($N = 84$) had a mean age of 15 ± 2 years (8–18 years), and comprised 44 girls and 40 boys. Adults ($N = 120$) had a mean age of 26 ± 5 years (19–40 years), and comprised 64 women and 56 men. The two groups did not differ in age at diagnosis (6 ± 5 years) or in proportion of individuals with a high risk status (52%). Fifty-seven percent of the sample had undergone radiation therapy, and there was no difference in radiotherapy between age groups.

As part of a research visit to identify early biomarkers of late effects, participants answered the following questionnaires. Children and adolescents: The Beck Youth Inventories depression (20 items, $\alpha = .91$) and anxiety modules (20 items, $\alpha = .89$), the Positive and Negative Affect Scale for Children negative affects (15 items, $\alpha = .85$) and positive affects (15 items, $\alpha = .88$). Adults: Beck Depression Inventory-II (21 items $\alpha = .91$), Beck Anxiety Inventory (21 items $\alpha = .90$), Positive and Negative Affect Scale positive affects (10 items $\alpha = .83$) and negative affects (10 items $\alpha = .81$). In order to explore the associations between the score obtained on the DT and the validity measures, we conducted stepwise regression analyses (p inclusion-exclusion values = .05–.10). Each age group was analyzed separately, where the DT score was the dependent variable, and the scores and items on the measures of anxiety, depression, positive and negative affects were the independent variables.

Results

Among the children and adolescents, 11% ($N = 9$) reported high levels of anxiety (moderate or severe) and 8% ($N = 7$) displayed high levels of depression (moderate or severe).



Note: ΔR^2 values are semi-partial correlations for regression models explaining scores on the DT using anxiety and depressive symptoms, negative and positive affects as independent variables. Only significant results are displayed based on *p* values corrected for multiple models ($\alpha = .05/4 \text{ models} = .125$).

Figure 1. Specific depressive and anxiety symptoms, and negative and positive affects associated with emotional distress measured with the DT.

Thirty-three percent ($N = 28$) of children and adolescents had a DT score ≥ 3 , and 25% ($N = 21$) obtained scores ≥ 4 . Among the adults, 8% ($N = 10$) reported moderate to severe symptoms of anxiety and 10% ($N = 12$) had moderate to severe symptoms of depression. Thirty-three percent ($N = 39$) had a score ≥ 3 , and 23% ($N = 28$) had ≥ 4 .

When examining the associations between the DT scores and scores on the scales, we found that the children and adolescents' scores were exclusively associated with the Negative Affect domain ($\beta = 0.523, p < .001; \Delta R^2 = 0.273, p < .001$). In adults, however, DT scores were associated with Anxiety ($\beta = 0.343, p = .001; \Delta R^2 = 0.291, p < .001$), Positive Affect ($\beta = -0.209, p = .008; \Delta R^2 = 0.045, p = .006$), and Negative Affect ($\beta = 0.210, p = .045; \Delta R^2 = 0.023, p = .045$), but not with Depression. In additional analyses, Exposure to radiotherapy (0 = no; 1 = yes) and Risk status (1 = SR; 2 = HR) were not significantly associated to DT scores or any depression or anxiety measures, in both groups (data not shown). To identify emotions and symptoms that could explain these associations we applied the same analysis to items of domains previously identified as being associated with the DT scores (Figure 1). In children and adolescents, feeling Sad and feeling Nervous were positively associated with the DT ratings. In adults, Fear of the worst happening, feeling Nervous, and feeling Scared were positively associated with DT scores, while the positive affect of being Interested was negatively associated with DT scores.

Conclusion

This study indicates that the DT rating in the children/adolescents and adult groups was consistently associated with the affects and symptoms of anxiety. As observed for other instruments, it is possible that the DT rating is more a reflection of emotions or mood, rather than

psychological symptoms [13]. It is also noted that the depression domain was *not* associated with the thermometer rating in either of the two age groups, while positive affects explained a small part of scores in adults, beyond the effect of anxiety and negative affect. Thus, the anxious tone is more present than the depressive tone in the DT scores (Figure 1). One explanation is that emotional distress in our sample was more characterized by anxiety than depression. However, distress domain frequencies were comparable with normative groups. It is also possible that the thermometer rating mode is more in line with the dimensional scores on anxiety, and less with the more categorical scores of the concept of depression (preliminary analyses showed that the distribution of depression was more skewed than anxiety, especially in adolescents).

When comparing the associations across age groups, we observed important differences. This could be due to emotional development, such as ways of expressing distress that are perhaps less typical or consistent in children and adolescents than in adults. An explanation would be that the instructions given to children and adolescents to rate the DT emphasized on certain emotions (*sadness*, *worry*, and *anger*) to define distress, which could explain the associations observed here.

Some factors limit the external validity of these results. First, the sample was consecutive and not randomized, even though it represents almost 50% of all individuals treated for ALL in both centers. Second, despite the corrections of the significance levels adopted for the analyses of items, given the high number of independent variables, it is possible that the detected associations could be due to chance. Finally, it is important to note that these differences in associations do not mean that the DT is a better tool to detect clinical conditions of one domain rather than another as our goal was not to yield screening cut-points for the identification of conditions such as anxiety or depression.

Despite these limitations, our study suggests that affects probably have a significant influence on the DT scores (eg, feeling nervous), and more so than psychological symptoms (eg, tremors, sleep problems, having trouble concentrating). The anxiety domain may have a more important role than the depression domain when scoring the thermometer. These findings may partly explain why it is difficult to identify positive cases for clinical conditions with this instrument [14]. The results may have important future applications in the long-term follow-up clinic. First, the use of the thermometer is supported especially if one wishes to evaluate anxiety in both age groups, and more so than depression. Second, the absence of distress on the thermometer could be interpreted as a sign of positive affectivity or well-being, but only in adults. These results are important if we are to use the DT as a traditional outcome measure and not just a screening tool as is increasingly the case [11, 12]. Future work should further investigate validity and sensitivity to change of this tool [15].

References

1. Huang IC, Brinkman TM, Kenzik K, et al. Association between the prevalence of symptoms and health-related quality of life in adult survivors of childhood cancer: a report from the st jude lifetime cohort study. *J Clin Oncol* 2013;31(33):4242.
2. Schultz KAP, Ness KK, Whitton J, et al. Behavioral and social outcomes in adolescent survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2007;25(24):3649–3656.
3. *Direction de la Lutte Contre le Cancer. Rapport du Comité D'oncologie Psychosociale 2011*. Available from: <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2011/11-902-05F.pdf>.
4. Hoffman BM, Zevon MA, D'Arrigo MC, Cecchini TB. Screening for distress in cancer patients: the NCCN rapid-screening measure. *Psychooncology* 2004;13(11):792–799.

5. Patel SK, Mullins W, Turk A, Dekel N, Kinjo C, Sato JK. Distress screening, rater agreement, and services in pediatric oncology. *Psycho-Oncology* 2011;20(12):1324–1333.
6. Network NCC. NCCN *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Distress Management Version 2.2013*; 2013.
7. Mitchell AJ, Baker-Glenn EA, Granger L, Symonds P. Can the distress thermometer be improved by additional mood domains? Part I. Initial validation of the emotion thermometers tool. *Psycho-Oncology* 2010;19(2):125–133.
8. Boyes A, D'Este C, Carey M, Lecathelinais C, Girgis A. How does the Distress thermometer compare to the hospital anxiety and depression scale for detecting possible cases of psychological morbidity among cancer survivors? *Support Care Cancer* 2013;21(1):119–127.
9. Mitchell AJ. Pooled results from 38 analyses of the accuracy of distress thermometer and other ultra-short methods of detecting cancer-related mood disorders. *J Clin Oncol* 2007;25(29):4670–4681.
10. Vodermaier A, Linden W, Siu C. Screening for emotional distress in cancer patients: a systematic review of assessment instruments. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(21):1464–1488.
11. Bleich C, Büscher C, Melchior H, et al. Effectiveness of case management as a cross-sectoral health-care provision for women with breast cancer. *Psycho-Oncology* 2016:n/a–n/a.
12. Mejdahl MK, Mertz BG, Bidstrup PE, Andersen KG. Preoperative distress predicts persistent pain after breast cancer treatment: a prospective cohort study. *J Natl Comprehens Cancer Netw* 2015;13(8):995–1003.
13. Sultan S, Fisher L. Depression as a proxy of negative affect? A critical examination of the use of the CES-D in type 2 diabetes. *Eur Rev Appl Psychol* 2010;60(2):97–104.
14. Recklitis CJ, Blackmon JE, Chang G. Screening young adult cancer survivors for distress with the distress thermometer: comparisons with a structured clinical diagnostic interview. *Cancer* 2016;122(2):296–303.
15. Leclair T, Carret A-S, Samson Y, Sultan S. Stability and repeatability of the distress thermometer (DT) and the Edmonton symptom assessment system-revised (ESAS-r) with parents of childhood cancer survivors. *PLoS ONE* 2016;11(7):e0159773.

Annexe C

Version publiée de l'article 3



Contents lists available at ScienceDirect

Critical Reviews in Oncology/Hematology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/critrevonc



Adverse neuropsychological effects associated with cumulative doses of corticosteroids to treat childhood acute lymphoblastic leukemia: A literature review



A.J. Pépin^{a,b,*}, A. Cloutier-Bergeron^{a,b}, C. Malboeuf-Hurtubise^{a,b}, M. Achille^a, M. Krajinovic^{a,b}, C. Laverdière^{a,b}, S. Lippé^{a,b}, S. Marcoux^{a,b}, D. Sinnett^{a,b}, S. Sultan^{a,b,*}

^a Université de Montréal, Canada

^b CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada

Contents

1. Introduction	139
2. Methods	140
2.1. Search strategy and selection criteria	140
2.2. Measures	140
2.2.1. Adverse neuropsychological effects	140
2.2.2. Theoretical cumulative dose of CS	140
2.3. Data analysis	140
3. Results	140
3.1. Neuropsychological aspects evaluated in studies of patients and survivors	140
3.2. On-treatment studies	141
3.2.1. Characteristics of samples	141
3.2.2. Adverse neuropsychological effects	141
3.2.3. Cumulative dose of CS and adverse neuropsychological effects	143
3.3. Off-treatment studies	143
3.3.1. Characteristics of samples	143
3.3.2. Adverse neuropsychological effects	144
3.3.3. Cumulative dose of CS and adverse neuropsychological effects	144
4. Discussion	145
4.1. Study limitations	146
4.2. Recommendations	146
5. Conclusion	146
Conflict of interest	146
Appendix A. Supplementary data	146
References	147

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 March 2016

Received in revised form 11 July 2016

Accepted 6 September 2016

Keywords:

Childhood lymphoblastic leukemia
Corticosteroids

ABSTRACT

Corticosteroids (CS) are an essential component of childhood acute lymphoblastic leukemia treatments (cALL). Although there is evidence that daily doses of CS can have neuropsychological effects, few studies have investigated the role of cumulative doses of CS in short- and long-term neuropsychological effects in cALL. The aims of this review were to identify the measures used for documenting adverse neuropsychological effects (ANEs) of CS treatment and to study the association between cumulative doses of CS and the presence of ANEs. Twenty-two articles met the inclusion criteria. A variety of measures were used to evaluate outcomes in the domains of emotion, behaviour, neurocognition, and fatigue/sleep.

* Corresponding authors at: Laboratoire de Recherche sur la Qualité de Vie et l'Oncologie Psychosociale du Centre de Recherche du CHU Sainte-Justine, 3175 Chemin de la Côte Sainte-Catherine, Bureau 3.12.17, Montréal, Québec, H3T 1C5, Canada.

E-mail addresses: annie-jade.pepin@umontreal.ca (A.J. Pépin), serge.sultan@umontreal.ca (S. Sultan).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.09.001>

1040-8428/© 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Emotion
Behaviour
Neurocognition
Fatigue

The results suggest that we cannot conclude in favour of an association between the cumulative dosage of CS and ANEs. Yet, several factors including the heterogeneity of measures used to evaluate outcomes and reporting biases may limit the scope of the results. We offer several recommendations that could help improve the future published evidence on ANEs in relation to CS treatment in cALL.

© 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Childhood acute lymphoblastic leukemia (cALL) is the most prevalent cancer among children (Ward et al., 2014). The survival rate has increased dramatically over the past few decades and has reached up to 90% (Brown et al., 1999; Canadian Cancer Society, 2008). However, this success has been possible at a high cost for patients. Large studies have reported a wide array of late effects in this population, including significantly more frequent cognitive, emotional and behavioural difficulties when compared to healthy controls or siblings (Buizer et al., 2005; Elalfy et al., 2014; Felder-Puig et al., 2007; Gordijn et al., 2012). Studies identified subgroup of cALL survivors which report more large-scale deficits in quality of life (de Vries et al., 2008; Eiser et al., 2006). While several factors may contribute to these difficulties such as female gender, younger age at diagnosis, cranial irradiation and overall treatment intensity (Buizer et al., 2005; Drigan et al., 1992; Edelstein et al., 2011; Waber et al., 2012; Armstrong et al., 2007). Researchers have also hypothesized that the intense use of corticosteroids (CS) in current treatment protocols for cALL may be influencing some of the behavioural outcomes (Elalfy et al., 2014; Felder-Puig et al., 2007; de Vries et al., 2008; Eiser et al., 2006; Drigan et al., 1992; Edelmann et al., 2013; Hochhauser et al., 2005; Marcoux et al., 2012; McGrath and Pitcher, 2002; Mrakotsky et al., 2011; Pound et al., 2012a; van Litsenburg et al., 2011). In comparison to other late effects, these neuropsychological late effects have been relatively understudied and their associations with treatment characteristics are still poorly understood. In the present study, we focused on specific adverse neuropsychological effects: emotional, behavioural, cognitive, and fatigue/sleep difficulties.

CS are an essential component of the main cALL treatment protocols (BFM, COG, DCOG, DFCL, UKALL, etc.). They are administered during the induction phase, the delayed intensification/consolidation phase, and the maintenance/continuation phase (Children's Oncology Group, 2011; Goldberg et al., 2003). Prednisone (PRED) was originally the most common CS used in ALL protocols but has gradually been replaced by dexamethasone (DEX), as it yields a higher event-free survival at a prednisone (mg)/dexamethasone (mg) dose ratio less than seven (Inaba and Pui, 2010a). Studies have compared PRED and DEX on neuropsychological outcomes in the past decade, leading to contradictory results (Felder-Puig et al., 2007; Eiser et al., 2006; Edelmann et al., 2013; Bostrom et al., 2003; Kadan-Lottick et al., 2009; Mitchell et al., 2005; Waber et al., 2013). DEX was traditionally suspected to cause more adverse neuropsychological effects (ANEs) due to its higher blood-brain barrier penetration (Edelmann et al., 2013; Marcoux et al., 2012; Inaba and Pui, 2010a; Stuart et al., 2005). In contrast, a recent systematic literature review did not find any clinically significant differences between PRED and DEX on cognition, mood or behaviour during and after treatments (Warris et al., 2014). Interestingly, there has not yet been any attempt to synthesize knowledge on the effect of the dosage of CS on adverse behavioural outcomes in cALL.

The mechanisms underlying steroid-induced ANEs are still largely unknown (Inaba and Pui, 2010a; Stuart et al., 2005; Marcoux et al., 2013; Warrington and Bostwick, 2006; Judd et al., 2014). Studies have suggested the imbalance hypothesis between min-

eralocorticoid receptors and glucocorticoid receptors activated in the HPA axis, as one of the explanation of the neuropsychological impact of intense CS treatments (Judd et al., 2014; Joëls et al., 2008; de Kloet et al., 2007). During therapy, there is clear evidence suggesting a relationship between current dosage, duration of treatment and the occurrence of steroid-induced adverse effects. This has been demonstrated in prospective cohort studies in cancer and other conditions requiring intense use of CS such as rheumatoid arthritis and lung disease (Inaba and Pui, 2010a; Kadan-Lottick et al., 2009; Huscher et al., 2009; Kayani and Shanon, 2002; Walsh et al., 2001). One study evaluating adults with inflammatory rheumatic disease distinguished two types of dose-related patterns (Huscher et al., 2009): a "linear pattern" in which the frequency of adverse effects increased linearly with dosage, and a "threshold pattern" in which adverse effects are observed over 7.5 mg/day, during at least six months of CS treatment. In this study, sleep disturbances followed a linear relationship whereas depression or apathy followed a threshold pattern (Huscher et al., 2009). In children with asthma treated over five days, it was shown that anxiety and aggressiveness were more frequent in a group receiving 2 mg/kg daily compared to 1 mg/kg (Kayani and Shanon, 2002). Regarding long-term effects, however, limited evidence is available.

In line with these observations, efforts have been made to assess differences between DEX and PRED on neuropsychological outcomes. A recent review showed that randomized controlled trials with neuropsychological function as the primary or secondary outcome did not show clinically significant differences between DEX and PRED regarding their effects on cognition, mood or behaviour (Warris et al., 2014). However, the purpose of this review was not to examine the association between dosage and ANEs. In other conditions, studies have shown that ANEs could be associated with daily dosages during active CS therapy (Inaba and Pui, 2010a; Huscher et al., 2009; Walsh et al., 2001). But in cALL, data on associations between cumulative dosage of CS and the frequency of ANEs have not been integrated thus far.

The aims of this review were to identify measures used for documenting ANEs and to synthesize the associations between the cumulative dosage of CS and the occurrence of ANEs in children treated for cALL. As neuropsychological outcomes and measures may be highly heterogeneous, we compared studies finding support for ANEs with studies finding no support for such effects in their reported cumulative dose of CS. As suggested by previous reports on ANEs in cALL, effects on the domains of emotion, behaviour, neurocognition as well as fatigue/sleep are broadly defined ANEs. As time is an essential factor when reporting adverse effects, we divided results into two categories: on-treatment effects among patients of cALL, and off-treatment effects among survivors. Studies supporting the association between CS and neuropsychological outcomes were either those finding significant differences on outcomes between on- and off-CS treatment, or those finding significant differences when comparing with baseline measures, or when comparing with population norms (i.e., scores above the validated clinical cut-off points on domains of emotion, behaviour, neurocognition, and fatigue/sleep).

2. Methods

2.1. Search strategy and selection criteria

A systematic literature review was conducted in September 2015 using the following databases: Embase, Medline, PsychINFO, and Web of Science, with no date limitation. The strategy keywords pertained to the domains of cALL; CS treatment; and neuropsychological outcomes (Supplement material online; Table S1).

Eligible studies had to be in English and were selected on the basis of title and abstract by two independent authors (AJP and ACB), using the following inclusion criteria: (1) patients with cALL either during active treatment, after care or during the survivorship period; (2) studies comparing ANEs between different CS agents (DEX vs. PRED), or studies comparing ANEs between on- and off-treatment periods, or studies examining CS treatment as a predictive factor for ANEs; and (3) outcomes in the domains of emotion, behaviour, neurocognition, or fatigue/sleep. Clinical case reports were excluded. Screened articles were then read in full for further assessment and inclusion. Discrepancies between authors were resolved by discussion and consensus. A total of 22 articles met the inclusion criteria (Fig. S1). The first and second author then independently coded the studies included in this review to summarize their main characteristics (Table S2). Studies were then separated into two groups: on-treatment and off-treatment studies.

2.2. Measures

Table S2 synthesizes neuropsychological outcomes reported in the 22 articles, and Fig. 1 presents the neuropsychological domains evaluated in the 22 articles. However, in six articles, we could not assess the association between the CS dosage and the ANEs for the following reasons: the cumulative dosage of CS could not be calculated (Pound et al., 2012a; Krull et al., 2013; Rosen et al., 2015); the measures of the ANEs were not mentioned (Mitchell et al., 2005); or results only compared PRED and DEX groups with no reference to external norms (Waber et al., 2013, 2000). The presence of ANEs was ascertained by a significant difference with population norms (i.e., scores above the validated clinical cut-off points on domains of emotion, behaviour, neurocognition, and fatigue/sleep) or by a significant difference between on- and off-periods of CS treatment, or between baseline measures and measures during treatment. Sixteen articles were thus retained for the analysis of cumulative dosage and ANEs. The 16 articles yielded a number of association estimates with different outcomes. As a consequence, nine on-treatment articles yielded 20 associations between CS dosage and ANEs, and seven off-treatment articles yielded 17 associations with outcomes.

2.2.1. Adverse neuropsychological effects

Each study could evaluate different ANEs. Measures used to evaluate domains of ANEs are presented in Table 1 presented in results section. Adverse emotional effects included depressive and anxious mood or emotional control. Adverse behavioural effects included concepts such as hyperactivity or aggressiveness. Neurocognitive outcomes included attention or memory functions. Finally, adverse effects on fatigue/sleep included items such as restless sleep or sleep anxiety. All reports used validated instruments, except for three measures (Checklist of common complaints of potential side effects of corticosteroids, Mother's perception, and Sleep Diary) (Eiser et al., 2006; Hinds et al., 2007a; Pound et al., 2012b).

2.2.2. Theoretical cumulative dose of CS

To calculate the theoretical cumulative doses of CS, each treatment protocol was consulted in order to calculate the

doses theoretically administered (BFM, CCG, COG, DCLSG, DCOG ALL, DFCl, St-Jude TOTXIII, UKALL). Participants also received chemotherapy and radiotherapy during treatment. Agents and dosages details of chemotherapy and radiotherapy are available in the references of the treatment protocols used in the studies. In cases of post-treatment follow-ups, we added up the CS doses of each treatment phase (induction, intensification/consolidation, continuation/maintenance) to estimate the cumulative dose. In cases where patients were receiving treatment, we identified the week during which the measures of neuropsychological effects were taken. Some studies only mentioned the phase without specifying the exact week during which the measures were taken (Eiser et al., 2006; Mrakotsky et al., 2011; van Litsenburg et al., 2011; Barr et al., 1997; Hinds et al., 2007b). In these cases, we calculated the mean of the lowest cumulative dose on the first day of the phase and the maximum dose on the last day of the phase. In all cases, we calculated the equivalent cumulative dose in DEX, using the equity rule: $0.75 \text{ mg/m}^2 \text{ DEX} = 5 \text{ mg/m}^2 \text{ PRED}$ (DiPirito et al., 2014; Inaba and Pui, 2010b; Schimmer and Parker, 2006). Some articles separated the results of the participants' ANEs according to their risk status of ALL (Buizer et al., 2005; Gordijn et al., 2012; Drigan et al., 1992; Mrakotsky et al., 2011; Barr et al., 1997; Hinds et al., 2007b). In these studies, we considered the groups of different statuses separately. In contrast, other articles gathered results for patient groups with different risk statuses of ALL, despite the differences in doses of CS received (Elalfy et al., 2014; Felder-Puig et al., 2007; de Vries et al., 2008; Marcoux et al., 2012; Mitchell et al., 2005; Waber et al., 2013, 2000; Rogers et al., 2014). In these cases, the theoretical cumulative dose that was calculated thus referred to the weighted average according to the composition of the sample of cumulative doses for the respective protocols. As for the articles that do not mention the participants' risk level of ALL, we estimated the theoretical cumulative dose of CS according to the protocols for patients with standard risk (Edelmann et al., 2013; Pound et al., 2012a). Three articles (Pound et al., 2012a; Krull et al., 2013; Rosen et al., 2015) did not report the treatment protocol, the phase during which the neuropsychological measures were taken, or the treatment protocols were not available. These three articles were excluded from the comparison of cumulative doses. Three other articles were not considered for this comparison because of a lack of information on the measures taken (Mitchell et al., 2005), or because of a lack of comparison between participants' scores and the measures' norms (Waber et al., 2013, 2000). Therefore, 16 articles (9 on-treatment studies; 7 off-treatment studies) were considered for the analysis of the cumulative dose of CS and the adverse neuropsychological effects, totalling 37 groups for which a domain of neuropsychological effects was available and a cumulative dose could be estimated.

2.3. Data analysis

Given the limited number of studies in the two on-treatment and off-treatment categories, we displayed cumulative doses for visual inspection and confirmed comparison hypotheses using rank-order non-parametric statistics to test for differences in cumulative dosage between groups reporting ANEs and groups reporting no ANEs (Mann-Whitney *U* test).

3. Results

3.1. Neuropsychological aspects evaluated in studies of patients and survivors

Among the 22 articles selected, 11 evaluated cALL patients during active treatment and 11 evaluated participants after

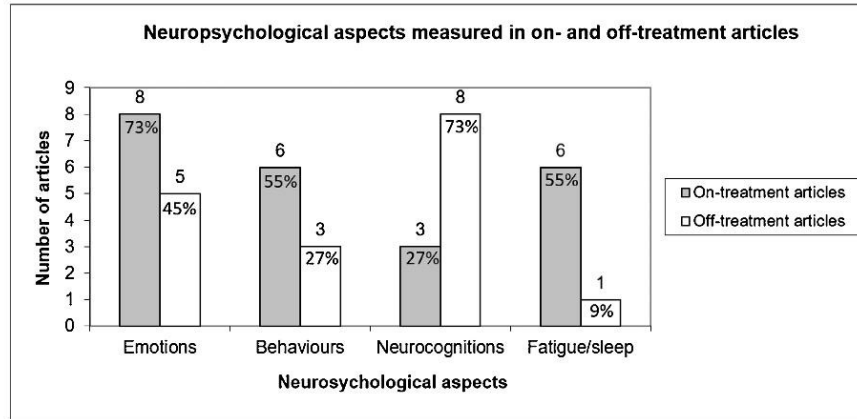


Fig. 1. Number of articles (total = 22) on the effect of CS treatment on four domains of neuropsychological outcomes in children treated for ALL. One article can evaluate different neuropsychological domains. Articles are separated according to the time when the neuropsychological measures were evaluated. There are 11 articles studying on-treatment CS effects, and 11 articles evaluating off-treatment effects. The percentages presented are the proportions of articles evaluating these different neuropsychological domains on-treatment and off-treatment separately.

care or during survivorship (Range: 3–32 years since diagnostic, Median = 8 years). Frequencies of domains studied in this pool indicate that most articles regarding on-treatment patients evaluated the adverse neuropsychological effects on emotion (73%), behaviour (55%), and fatigue/sleep (55%). These proportions represent almost twice those observed in the off-treatment studies on these same domains. In contrast, neurocognitive aspects were more frequently evaluated in off-treatment articles than in on-treatment articles (73% vs. 27%) and only a few studies included long-term fatigue/sleep difficulties (9% vs. 55%) or behavioural issues (27% vs. 55%) (Fig. 1). Apart from neurocognitive function, the body of research studying long-term psychological repercussions of CS treatment still appears to be limited.

3.2. On-treatment studies

3.2.1. Characteristics of samples

Most articles (8/11, 72%) evaluated patients during the maintenance/consolidation treatment phase. One article evaluated patients during the first week of CS treatment (Felder-Puig et al., 2007). The nine on-treatment articles for which it was possible to estimate the cumulative dosage were separated into 20 groups of patients receiving different cumulative CS dosage. In this category,

sample sizes ranged from 17 to 100 (Median = 20). One treatment protocol used PRED only (Drigan et al., 1992). Five studies were based on DEX treatment protocols (de Vries et al., 2008; Pound et al., 2012a; Rosen et al., 2015; Hinds et al., 2007b; Rogers et al., 2014), and five others used both PRED and DEX treatment protocols (Felder-Puig et al., 2007; Eiser et al., 2006; Mrakotsky et al., 2011; van Litsenburg et al., 2011; Barr et al., 1997). In this category, theoretical cumulative CS doses ranged from 318 mg/m² to 2171 mg/m² (M = 860 ± 498 mg/m²; Median = 693.5 mg/m²).

3.2.2. Adverse neuropsychological effects

On-treatment studies finding significant ANEs mentioned the following difficulties (Table 1): emotional effects included depressed and anxious mood, listlessness, worries, emotional problem functioning (e.g., emotional lability, emotional reactivity, emotional control), and low self-esteem (CBCL; CHQ-P50; Conners Parent-Teacher Hyperkinesia Index; HUI) (Felder-Puig et al., 2007; de Vries et al., 2008; Eiser et al., 2006; Drigan et al., 1992; Mrakotsky et al., 2011; Barr et al., 1997); adverse behavioural effects included attention/hyperactivity problems, low-activity level, difficulties with peer relations, withdrawal, aggressive behaviour, inhibitory self-control, and eating problems (BRIEF; CBCL; Conners Parent-Teacher Hyperkinesia Index) (Felder-Puig et al., 2007; de Vries

Table 1
Instruments used to measure emotions, behaviours, neurocognition, and fatigue/sleep difficulties in 22 articles.

Psychological domain	Acronym	Instrument	Scales (function)	N articles	References
Emotion	BASC-II	Behavioral Assessment System for Children-II	Internalizing problems	1	Waber et al. (2013)
	BRIEF	Behavioral Rating Inventory of Executive Function	Emotional control	1	Mrakotsky et al. (2011)
	CBCL	Child Behaviour Checklist	Total internalizing problems: anxious/depressed, somatic complaints, emotionally reactive	4	Felder-Puig et al. (2007), Marcoux et al. (2012), Mrakotsky et al. (2011), Pound et al. (2012a)
	CDI	Children's Depression Inventory	Depressive symptoms	1	Gordijn et al. (2012)
Fatigue/sleep	Checklist of Common Complaints of potential side effects of corticosteroids	Checklist of Common Complaints of potential side effects of corticosteroids	Affective and anxiety problems	1	Pound et al. (2012a)

Table 1 (Continued)

Psychological domain	Acronym	Instrument	Scales (function)	N articles	References
	CHQ CHQ-P50	Child Health Questionnaire Child Health Questionnaire-Parent form 50 items	Psychosocial summary score, role limitations: emotional/behavioural, mental health, self-esteem	3	Gordijn et al. (2012), de Vries et al. (2008), van Litsenburg et al. (2011)
	CPTHI	Conners Parent-Teacher Hyperkinesia Index	Emotional lability	1	Drigan et al. (1992)
	HUI2	Health Utility Index 2	Emotion: happy, worry, fretful, angry, irritable, anxious, depressed, or night terrors	1	Barr et al. (1997)
	HUI3	Health Utility Index 3	Emotion: happy to so unhappy	1	Barr et al. (1997)
	PedsQL™ 3.0 Cancer	Pediatric Quality of Life Acute Cancer Version	Procedural anxiety, treatment anxiety, worry, perceived physical appearance, communication	2	de Vries et al. (2008), Pound et al. (2012a)
	PedsQL™4.0	Pediatric Quality of Life 4.0	Psychosocial, emotional and social functioning	2	Eiser et al. (2006), Kuni-Batson et al. (2014)
Behaviour	BASC-II	Behavioral Assessment System for Children-2	Externalizing problems: behavioural symptoms index, adaptive skills	1	Waber et al. (2013)
	BRIEF	Behavioral Rating Inventory of Executive Function	Inhibitory self control, behaviour regulation	2	Mrakotsky et al. (2011), Waber et al. (2013)
	CBCL	Child Behaviour Checklist	Total externalizing problems: withdrawn, aggressive problems	4	Felder-Puig et al. (2007), Marcoux et al. (2012), Mrakotsky et al. (2011), Pound et al. (2012a)
	Checklist of common complaints of potential side effects of corticosteroids CHQ CHQ-P50	Checklist of common complaints of potential side effects of corticosteroids Child Health Questionnaire Child Health Questionnaire Parent form 50 items	Oppositional defiant problems General behaviour	1 3	Pound et al. (2012a) Gordijn et al. (2012), de Vries et al. (2008), van Litsenburg et al. (2011)
	CPTHI	Conners Parent-Teacher Hyperkinesia Index	Attention span/hyperactivity	1	Drigan et al. (1992)
Neurocognition	ANT	Amsterdam Neuropsychological Tasks	Speed/stability and accuracy measures on: feature identification, memory search, shifting set, sustained attention, visuo-motor control	1	Buizer et al. (2005)
	BRIEF	Behaviour Rating Inventory of Executive Function	General executive function, metacognition, working memory, plan memory	2	Mrakotsky et al. (2011), Waber et al. (2013)
	BVMI	Beery Test of visual-motor integration	Visual-motor integration	1	Kuni-Batson et al. (2014)
	BVRT	Benton Visual Retention	Visual perception, visual memory, visuo-constructive abilities	1	Elalfy et al. (2014)
	Checklist of common complaints of potential side effects of corticosteroids CMS	Checklist of common complaints of potential side effects of corticosteroids Children's Memory Scale	Attention deficit/Hyperactivity problem Memory: general memory index score, visual memory immediate index score, verbal memory immediate index score	1 1	Pound et al. (2012a) Kadan-Lottick et al. (2009)
	CPT II	Conner's Continuous Performance Test-II	Attention-concentration: processing speed, sustained attention, response speed/consistency, impulse control	3	Kadan-Lottick et al. (2009), Krull et al. (2013), Kuni-Batson et al. (2014)
	CVLT 2nd ed.	California Verbal Learning Test-2nd ed.	Memory	1	Krull et al. (2013)
	PedsQL™3.0 Cancer	Pediatric Quality of Life 3.0 Cancer Version	Cognitive subscale	2	de Vries et al. (2008), Pound et al. (2012a)
	ROCF	Rey-Osterrieth Complex Figure	Copy (perceptual organization/executive function), immediate and delayed recall (memory for complex visual material)	2	Waber et al. (2013, 2000)
	TMT	Trail Making Test	Visual search, scanning, speed of processing, mental flexibility, executive functions	1	Elalfy et al. (2014)
	TOMAL	Test of Memory and Learning	Immediate and delayed recall (memory for complex verbal material)	1	Waber et al. (2013)

Table 1 (Continued)

Psychological domain	Acronym	Instrument	Scales (function)	N articles	References
	WAIS-III, WASI WISC, WISC-R, WISC-III, WISC-IV	Wechsler Adult Intelligence Scale-III, Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence, Wechsler Intelligence Scale for Children	Intelligence (IQ), vocabulary (knowledge/reasoning), matrix reasoning (non-verbal reasoning), digit span (working memory), coding (processing speed)	7	Elalfy et al. (2014), Edelmann et al. (2013), Kadan-Lottick et al. (2009), Waber et al. (2013, 2000), Krull et al. (2013), Kunin-Batson et al. (2014)
	WIAT-II-A	Wechsler Individual Achievement Test-Second Edition-Abbreviated	Academic achievement: reading, spelling, numerical operations	2	Kadan-Lottick et al. (2009), Kunin-Batson et al. (2014)
	WJ-III, WJ-R	Woodcock-Johnson Psychoeducational Battery	Letter-word identification, passage comprehension (reading comprehension), mathematics calculation	2	Waber et al. (2013, 2000)
	WJTA-II	Woodcock-Johnson-Test of Achievement-II	Academics, letter-word identification, calculation	2	Edelmann et al. (2013), Krull et al. (2013)
	WRAT-R	Wide Range Achievement Test-Revised	Spelling	1	Waber et al. (2000)
	Test of memory and learning 2nd ed.	Test of memory and learning 2nd ed.	Word selective reminding, visual selective reminding, memory for stories, paired recall, facial memory subtests	1	Edelmann et al. (2013)
Fatigue/sleep	Actigraphy	Actigraphy	Sleep time, wake time, number of wake episode during night, wake after sleep onset, daytime naps, sleep-onset latency, early-morning awakenings	3	Rosen et al. (2015), Hinds et al. (2007a), Rogers et al. (2014)
	CBCL CSHQ CSHQ-P ASHQ	Child Behaviour Checklist Child Sleep Habits Questionnaire, CSHQ-Parent proxy Adolescent Sleep Habits Questionnaire	Sleep problems Bedtime resistance, sleep onset, delay, sleep duration, sleep anxiety, night awakening, parasomnia, sleep disordered breathing, daytime sleepiness Fatigue total score	1 3	Mrakotsky et al. (2011) Gordijn et al. (2012), van Litsenburg et al. (2011), Rosen et al. (2015)
	FS-C, FS-A, FS-P	Fatigue Scale-Children, Fatigue Scale-Adolescent, Fatigue Scale-Parent		3	Rosen et al. (2015), Hinds et al. (2007a), Rogers et al. (2014)
	PedsQL MFS	Pediatric Quality of Life Multidimensional Fatigue Scale	Total, general sleep/rest, and cognitive fatigue	1	Gordijn et al. (2012)
	SDP	Sleep Diary-Parent	Parent's daily perceptions of their child's sleep: sleep time, difficulty falling asleep, enough sleep, wake up at night, sleep restlessly, nap during day, tired during day, usual energy	1	Hinds et al. (2007a)

et al., 2008; Mrakotsky et al., 2011); adverse neurocognitive effects comprised cognitive function, general executive function, metacognition, attention, and working memory (BRIEF; CBCL; PedsQL 4.0) (de Vries et al., 2008; Mrakotsky et al., 2011; Pound et al., 2012a); and, finally, fatigue/sleep difficulties included fatigue, night terrors, and sleep disturbances (e.g., sleep duration, daytime napping, bedtime resistance, night awakening, sleep anxiety) (Actigraph; AFS; CBCL; CFS; CSHQ; PFS) (Drigan et al., 1992; Rosen et al., 2015; Rogers et al., 2014).

3.2.3. Cumulative dose of CS and adverse neuropsychological effects

Fig. 2 displays the cumulative dose of CS in two group categories either reporting a presence or absence of ANEs. This figure shows that a majority of patients reported ANEs in the domains of emotion, behaviour, and fatigue/sleep, regardless of the theoretical cumulative dose of CS received (Range = 318 mg/m² to 2171 mg/m²; $M = 869 \pm 498$ mg/m²). In on-treatment patients (20 groups; nine articles), only a few groups (four groups; two articles) reported no significant ANEs in emotion, behaviour and fatigue/sleep (Drigan et al., 1992; Mrakotsky et al., 2011). On domains displayed in Fig. 2, the results do not support a difference

in the cumulative dose of CS according to the presence/absence of ANEs (non-significant rank-test). Interestingly, ANEs were reported among patients that had received a wide range of cumulative dose of CS (319–2171 mg/m²), suggesting that ANEs may be the product of interplay of other uncontrolled factors. No comparison could be made for the neurocognitive domain, as all on-treatment groups evaluating neurocognitive effects reported significant ANEs (de Vries et al., 2008; Mrakotsky et al., 2011).

3.3. Off-treatment studies

3.3.1. Characteristics of samples

Eleven articles evaluated survivors up to 32 years post-diagnosis (Median = 8 years). Off-treatment group sizes ranged between 2 and 805 (Median = 22). One study was based on the treatment protocol of PRED only (Krull et al., 2013), and ten articles compared ANEs associated with PRED vs. DEX treatments. These studies also measured neurocognitive outcomes more frequently than other domains. The range of cumulative doses of CS of the 17 groups of off-treatment survivors was 121 mg/m² to 2283 mg/m² ($M = 1078 \pm 669$ mg/m²; Median = 884 mg/m²).

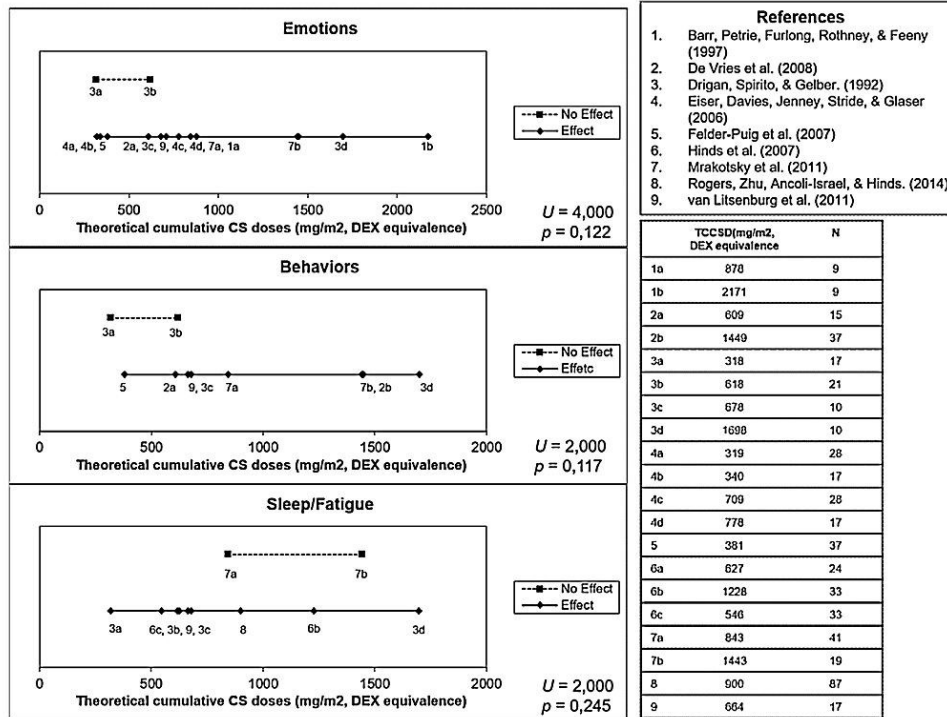


Fig. 2. Theoretical cumulative CS doses (TCCSD) and adverse neuropsychological effects (emotion, behaviour, fatigue/sleep) among on-treatment groups (total = 20). One article can be separated into different groups of patients according to the cumulative CS dose received. "Effect" refers to outcomes which scores are above the validated clinical cut-off points of the measures, or by a significant difference between on- and off-CS consecutive treatment periods or compared to baseline measures, and "No Effect" refers to no significant scores or no significant difference between on- and off-CS consecutive treatment periods, or compared to baseline measures. There is no comparison for the neurocognitive domain as all on-treatment groups report significant neurocognitive effects. For example, on emotions outcomes, two groups of patients (references: 3a, 3b) reported no significant emotional problems with cumulative CS doses ranging 318 mg/m²–618 mg/m², compared to 13 groups with significant emotional problems (references: 1a, 1b, 2a, 3c, 3d, 4a, 4b, 4c, 4d, 5, 7a, 7b, 9) with cumulative doses ranging 319 mg/m²–2171 mg/m².

3.3.2. Adverse neuropsychological effects

Three off-treatment studies reported long-term adverse effects in emotion outcomes in survivors: lower psychosocial, emotional and social quality of life 9 years post-diagnosis (PedsQL 4.0) (Kunin-Batson et al., 2014); mental health problems and psychosocial difficulties 3 years post-cancer treatment (CHQ) (Gordijn et al., 2012); and mood swings, lability and depression 0 to 5 years post-treatment (Mitchell et al., 2005). Only one off-treatment article reported behavioural problems: aggressiveness and violence toward self or others 1 to 5 years post-treatment (Mitchell et al., 2005). Neurocognitive impairments were reported in four articles: lower scores in reaction time in shifting-set task, speed/stability measures, and attention task 5.7 years post-diagnosis (ANT) (Buizer et al., 2005); impairment in vocabulary, reading and math 12–19 years post-diagnosis (WASI, WJ-III) (Edelmann et al., 2013); significantly lower scores on total IQ, verbal IQ, performance IQ, visual and executive functions more than one year post-cancer treatment (BVRT, TMT, WISC) (Elalfy et al., 2014); and difficulties in attention, executive function, intelligence, memory, and academic achievement 22.9 years post-diagnosis (California Verbal Learning Test, WASI, WJ-III) (Krull et al., 2013). Finally, only one

study reported fatigue/sleep difficulties, including general fatigue, sleep/rest fatigue, and cognitive fatigue 3.1 years post-treatment (Gordijn et al., 2012).

3.3.3. Cumulative dose of CS and adverse neuropsychological effects

Comparisons of the cumulative doses depending on the presence or absence of ANEs are available in Fig. 3. The domains of behaviour and fatigue/sleep are not illustrated graphically, given that a single group evaluated each of these aspects (Gordijn et al., 2012). The results graphs show that the majority of groups (13/17) are characterized by significant emotional and neurocognitive difficulties, regardless of the dose of CS received (rank-test not significant). However, it is important to consider that certain groups report a lack of both emotional and neurocognitive difficulties (Elalfy et al., 2014; Marcoux et al., 2012; Kadan-Lottick et al., 2009; Mitchell et al., 2005; Waber et al., 2013; Kunin-Batson et al., 2014). In summary, the results of this analysis do not support the conclusion that there is a difference in cumulative doses between the groups in which ANEs are found vs. those in which no ANEs are found.

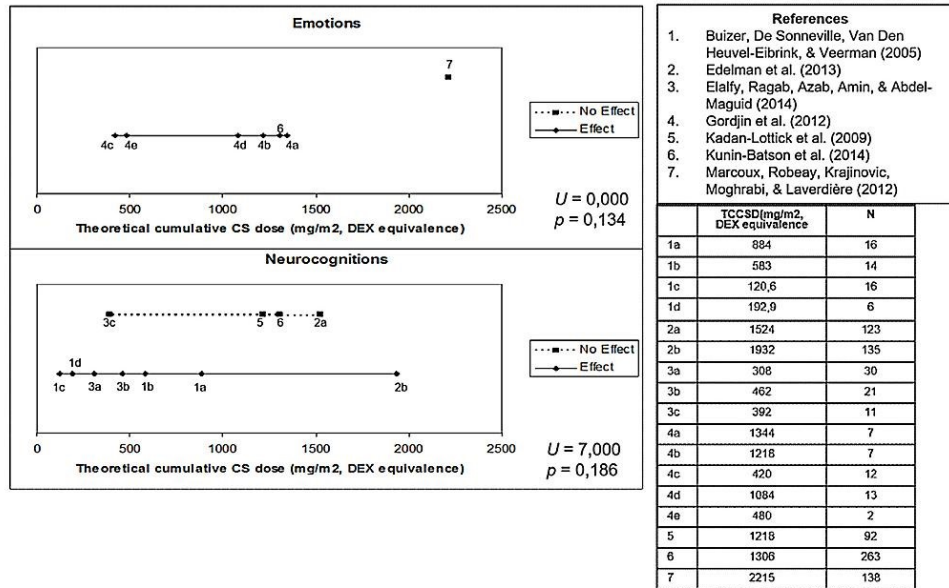


Fig. 3. Theoretical cumulative CS doses (TCCSD) and adverse neuropsychological effects (emotion and neurocognition) among off-treatment groups (total = 17). One article can be separated into different groups of survivors according to the cumulative CS dose received. "Effect" refers to outcomes which scores are above the validated clinical cut-off points of the measures, and "No Effect" refers to no significant scores on measures. Behaviour and fatigue/sleep domains are not presented because there is only one group evaluating these adverse neuropsychological effects. For example, on emotions outcomes, there is one group of survivors (reference: 7) reported no significant emotional problems with a cumulative CS dose of 2215 mg/m², compared to 6 groups (references: 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 6) with cumulative doses ranged between 420 mg/m² to 1344 mg/m².

4. Discussion

This synthesis is to our knowledge the first attempt at combining results obtained regarding the association between the cumulative dosage of CS and neuropsychological effects. These results show that on-treatment studies do not consider the same neuropsychological effects as off-treatment studies. We observed that the effects studied in patients receiving treatment are mainly in the domains of emotion, behaviour or fatigue. The long-term effects studied in off-treatment survivors are, by contrast, mainly in the domain of neurocognition. It has been well demonstrated that cancer treatments and the intensity of treatment are associated with long-term neurocognitive impairments, particularly when treatments are received during critical periods of brain development (Elalfy et al., 2014; Warrington and Bostwick, 2006; Cole and Kamen, 2006; Vagace et al., 2012).

The primary objective of this project was to explore the differences in the cumulative dose of CS depending on the presence/absence of ANEs. The results of this review do not provide arguments allowing us to conclude that there are such differences, at least on a mg per body surface basis, whether it is during or after the treatment phase, and that applies to all domains where the comparison could be carried out. Interestingly, the studies reporting significant neuropsychological effects are not those with the highest theoretical cumulative doses of CS, and the studies that do not report any neuropsychological effects are not those with the lowest doses. However, this observation is not a rejection of the hypothesis of a linear association between the ANEs and the dosage. Indeed, given the heterogeneity of the measures

used, it was not possible to quantify the importance of ANEs in each domain. Different severity levels of ANEs were found in studies showing significant ANEs but we were unable to document them in our literature review. The absence of difference pattern could also be explained by biases related to the type of measures used in the studies. A vast majority of studies made use of self- or proxy-report questionnaires rather than structured interviews which are deemed more valid and the gold standard in the emotional/behavioural domains (Pound et al., 2012a; Groth-Marnat, 2009).

One interpretation of these results is that there is actually no association between the cumulative dose of CS and neuropsychological effects. One hypothesis is that the cumulative dose is not the factor that directly influences the presence of neuropsychological difficulties in the treatment of CS. In other conditions (rheumatoid diseases, lung diseases), the literature reports that the daily dose of CS is associated with the ANEs (Huscher et al., 2009; Kayani and Shanon, 2002). During treatment, it is likely that the acute effects of the doses per cycle and the duration/number of cycles is such that they mask the potential effects of an accumulation. Another hypothesis is that the cumulative doses of the studies included in this review were too small and that the treatment is not administered on a continuous basis as in other conditions. For example, the effect of a cumulative dose on adverse physiological effects (fractures, cataracts, muscle weakness, back pain, bruising, etc.) has been demonstrated in patients with lung diseases receiving continuous or alternate oral CS daily for at least the last 6 months, with total cumulative doses between 5000 mg and 61,000 mg (Walsh et al., 2001). In the studies of the present review,

CS were not received continuously every days during the two years of treatment, but only on specific days of specific phases in treatment protocol, and total cumulative doses are ranged between 120 mg–2283 mg.

A second interpretation is that there is an effect associated with the cumulative dose but that our measures were unable to detect it. One hypothesis is that other important and uncontrolled factors play a role in the expression of long-term ANEs. It is likely that other anti-cancer treatment components, namely those targeting the brain, are involved in ANEs such as neurocognitive and emotional effects. It has been shown that vincristine (VCR) influences the patient's response to the doses of CS in the later stages (McNeer and Nachman, 2010). VCR may also influence the physiological impact of CS that causes psychological and behavioural effects. Other interactions of CS treatments with radiation therapy have also been described (Mullenix et al., 1994; Schunior et al., 1994). This illustrates the fact that the future exploration of the association between the cumulative dose of CS and ANEs should consider the detailed context of the treatment (McNeer and Nachman, 2010) and the supposed interactions between the agents and the CS.

A third hypothesis can be the potential difference between theoretical cumulative CS doses recommended in treatment protocols and the real cumulative CS doses received by patients (Marcoux et al., 2015; Haupt et al., 1996). Patients are monitored during all their treatments and doses can be adjusted according to the patient's response to the treatment agents and according to the side effects reported. Data is lacking regarding concordance between theoretical and real doses for CS in ALL protocols, and the differences in effects related to the gap of doses' concordance. In this review, we could estimate only theoretical cumulative doses, which could be lower than actual real doses received (Marcoux et al., 2015; Haupt et al., 1996). The absence of association between cumulative doses and neuropsychological side effects could be explained by the discrepancy between theoretical and actual dosage.

Other factors that make it difficult to detect differences concern the methodological characteristics of the studies we aimed to synthesize. A first element is the heterogeneity of the measures used to identify the effects within one neuropsychological domain. Thus, in the domain of emotion where 13 articles were listed, 12 different measures were used (including, among others, the BASC-2, CBCL, CDI, CHQ, Conners, PedsQL). This same heterogeneity of measures is found for the evaluation of behaviour (9 articles/6 measures), neurocognitive problems (11 articles/16 measures), and fatigue/sleep difficulties (7 articles/13 measures). The validation studies in psychology show that the convergence of such measures within the same domain is often defective (Crowe et al., 2011). A recommendation for future studies would be to use standard measures as much as possible or at least measures that are aligned with the same concept. Greater uniformity of measures and the use of measures with different levels of severity would favour thorough analyses to better study the relationship between the intensity of the effects and the cumulative dose. In the domains of behaviour and emotion, the CBCL or CHQ tools could be good starting points.

4.1. Study limitations

One of the limitations of our study concerns the calculation of the theoretical cumulative dosage of CS. On one hand, six studies did not provide enough information on dosage and measures to be included in analysis (Pound et al., 2012a; Mitchell et al., 2005; Waber et al., 2013, 2000; Krull et al., 2013; Rosen et al., 2015). The inclusion of these studies in the synthesis could have modified some results. Second, in the absence of specificity regarding the week of treatment (8/22 studies), we had to carry out an estimate. An estimate was also necessary when the different risk statuses of leukemia were not separated or were not specified (see the Meth-

ods section). It should be noted that none of the studies provided information on the treatments actually received, but rather focus on those prescribed in treatment protocols. To our knowledge, the validity of theoretical doses to approximate actual doses has not been the focus of a comprehensive study. Finally, the equivalence calculation between PRED and DEX should be interpreted with nuance given the differences between PRED and DEX effects on the brain, including a higher blood-brain barrier penetration of DEX as compared to PRED (Veerman, 2003). Results in emotional and behavioural adverse effects in our study could be influenced by the type of corticosteroid, a factor which is not studied in our review.

4.2. Recommendations

To facilitate the subsequent syntheses on the ANEs of CS, in situations where the cumulative doses are not directly provided to the reader, researchers should clearly specify the treatment protocols that were used and provide references for these protocols. They should also indicate the phase in which the measures of ANEs were taken, and the exact moment within this phase (e.g.: "protocol DFCI 91-01, maintenance phase, week 56"). This would greatly facilitate the calculation of theoretical cumulative doses for the individuals concerned and the accuracy of the treatment's context. It is essential that the comparisons and associations be carried out separately for the different risks of ALL because the treatments are significantly different depending on the level of risk. Second, in studies comparing different agents (e.g., DEX vs. PRED), it would be very useful to compare the scores of ANEs of both groups with the expected scores of the normative population. In this respect, it is encouraged that future studies document the ANEs using measures with external norms (e.g., in the domains of emotion and behaviour: CBCL or BYI). This information would allow the reader to directly interpret not only the differences in effects between agents, but also the link between the class of the agent and the effects measured. Finally, given the variety of measures used to evaluate the same neuropsychological domains, it is recommended to use validated standardized tools. A particular work in consortia could aim to harmonize the measures used in this domain in relation to the most common anticipated effects.

5. Conclusion

This literature review identified 22 articles on cumulative dose of CS and presence of ANEs in cALL patients and survivors. The comparison between the dose of CS in groups of participants reporting psychological deficits and in those reporting no psychological problems shows that the presence of APEs can be observed in a wide variety of dosages. The results do not suggest a link between the cumulative dose of CS and the presence of ANEs, either during or after treatment. Our study was able to identify avenues of methodological developments that could improve future syntheses of knowledge in the field. We encourage researchers in particular to report in detail the specific conditions of treatment at the time when the neuropsychological measures were carried out and to use standardized measures that are widely utilized across studies to facilitate the synthesis of knowledge.

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest to declare.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.09.001>.

References

- Armstrong, G.T., Sklar, C.A., Hudson, M.M., Robison, L.L., 2007. Long-term health status among survivors of childhood cancer: does sex matter? *J. Clin. Oncol.* 25 (28), 4477–4489.
- Barr, R.D., Petric, C., Furlong, W., Rothney, M., Feeny, D., 1997. Health-related quality of life during post-induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia in remission: an influence of corticosteroid therapy. *Int. J. Oncol.* 11 (2), 333–339.
- Bostrom, B.C., Sensel, M.R., Sather, H.N., Gaynon, P.S., La, M.K., Johnston, K., et al., 2003. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 101 (10), 3809–3817.
- Brown, E.S., Rush, A.J., McEwen, S.B., 1999. Hippocampal remodeling and damage by corticosteroids: implicating for mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 21 (4), 474–484.
- Buizer, A.I., De Sonnevile, L.M.J., Van Den Heuvel-Eibrink, M.M., Veerman, A.J.P., 2005. Chemotherapy and attentional dysfunction in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: effect of treatment intensity. *Pediatr. Blood Cancer* 45 (3), 281–290.
- Canadian Cancer Society, 2008. Canadian Cancer Statistics 2008. [cited Canadian Cancer Statistics, Available from: http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer_information/cancer101/Canadiancancerstatistics/Canadian-Cancer-Statistics2008EN.pdf].
- Children's Oncology Group, 2011. Treating Acute Lymphoblastic Leukemia. Available from: <http://www.childrencygroup.org/index.php/acute-lymphoblastic-leukemia/169>.
- Cole, P.D., Kamen, B.A., 2006. Delayed neurotoxicity associated with therapy for children with acute lymphoblastic leukemia. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 12 (3), 174–183.
- Crowe, L.M., Beauchamp, M.H., Catroppa, C., Anderson, V., 2011. Social function assessment tools for children and adolescents: a systematic review from 1988 to 2010. *Clin. Psychol. Rev.* 31 (5), 767–785.
- de Kloet, E.R., DeRijk, R.H., Meijer, O.C., 2007. Therapy Insight: is there an imbalanced response of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in depression? *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 3 (2), 168–179.
- de Vries, M.A.G., van Litsenburg, R.R.L., Huisman, J., Grootenhuys, M.A., Verstaay, A.B., Kaspers, G.J.L., et al., 2008. Effect of dexamethasone on quality of life in children with acute lymphoblastic leukaemia: a prospective observational study. *Health Qual. Life Outcomes* 6.
- DiPietro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., Posey, L.M., 2014. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 9th ed. McGraw-Hill Education, United States.
- Drigan, R., Spirito, A., Gelber, R.D., 1992. Behavioral-effects of corticosteroids in children with acute lymphoblastic-leukemia. *Med. Pediatr. Oncol.* 20 (1), 13–21.
- Edelmann, M.N., Ogg, R.J., Scoggins, M.A., Brinkman, T.M., Sabin, N.D., Pui, C.-H., et al., 2013. Dexamethasone exposure and memory function in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the SJLF cohort. *Pediatr. Blood Cancer* 60 (11), 1778–1784.
- Edelstein, K., D'Agostino, N., Bernstein, L.J., Nathan, P.C., Greenberg, M.L., Hodgson, D.C., et al., 2011. Long-term neurocognitive outcomes in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 33 (6), 450–458.
- Eiser, C., Davies, H., Jenney, M., Stride, C., Glaser, A., 2006. HRQOL implications of treatment with dexamethasone for children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr. Blood Cancer* 46 (1), 35–39.
- Elalfy, M., Ragab, I., Azab, I., Amin, S., Abdel-Maguid, M., 2014. Neurocognitive outcome and white matter anisotropy in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors treated with different protocols. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 31 (2), 194–204.
- Felder-Puig, R., Scherzer, C., Baumgartner, M., Ortner, M., Aschenbrenner, C., Bieglmayer, C., et al., 2007. Glucocorticoids in the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia and Hodgkin's disease: a pilot study on the adverse psychological reactions and possible associations with neurobiological, endocrine, and genetic markers. *Clin. Cancer Res.* 13 (23), 7093–7100.
- Goldberg, J.M., Silvermann, L.B., Levy, D.E., Dalton, V.K., Gelber, R.D., Lehmann, L., et al., 2003. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J. Clin. Oncol.* 21 (19), 3616–3622.
- Gordijn, M.S., van Litsenburg, R.R., Gemke, R., Bierings, M.B., Hoogerbrugge, P.M., van de Ven, P.M., et al., 2012. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and healthy controls. *Psychoneuroendocrinology* 37 (9), 1448–1456.
- Groth-Marnat, G., 2009. Handbook of Psychological Assessment, 5th ed. John Wiley & Sons, Inc., New Jersey.
- Haupt, R., Novakovic, B., Fears, T.R., Byrne, J., Robinson, L.L., Tucker, M.A., et al., 1996. Can protocol-specified doses of chemotherapy and radiotherapy be used as a measure of treatment actually received? A CCG/NIH study on long-term survivors of acute lymphocytic leukemia. *J. Clin. Epidemiol.* 49 (6), 687–690.
- Hinds, P.S., Hockenberry, M.J., Gattuso, J.S., Srivastava, D.K., Tong, X., Jones, H., et al., 2007a. Dexamethasone alters sleep and fatigue in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 110 (10), 2321–2330.
- Hinds, P.S., Hockenberry, M.J., Gattuso, J.S., Srivastava, D.K., Tong, X., Jones, H., et al., 2007b. Dexamethasone alters sleep and fatigue in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 110 (10), 2321–2330.
- Hochhauser, C.J., Lewis, M., Kamen, B.A., Cole, P.D., 2005. Steroid-induced alterations of mood and behavior in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Support. Care Cancer* 13 (12), 967–974.
- Huscher, D., Thiele, K., Gromnica-Ihle, E., Hein, G., Demary, W., Dreher, R., et al., 2009. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann. Rheum. Dis.* 68 (7), 1119–1124.
- Inaba, H., Pui, C.H., 2010a. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* 11 (11), 1096–1106.
- Inaba, H., Pui, C.-H., 2010b. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* 11 (11), 1096–1106.
- Joëls, M., Karst, H., DeRijk, R., de Kloet, E.R., 2008. The coming out of the brain mineralocorticoid receptor. *Trends Neurosci.* 31 (1), 1–7.
- Judd, L.L., Schettler, P.J., Brown, E.S., Wolkowitz, O.M., Sternberg, E.M., Bender, B.G., et al., 2014. Adverse consequences of glucocorticoid medication: psychological, cognitive, and behavioral effects. *Am. J. Psychiatry* 171 (10), 1045–1051.
- Kadan-Lottick, N.S., Brouwers, P., Breiger, D., Kaleita, T., Dziura, J., Liu, H.B., et al., 2009. A comparison of neurocognitive functioning in children previously randomized to dexamethasone or prednisone in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 114 (9), 1746–1752.
- Kayani, S., Shanon, D., 2002. Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids. *Chest* 122, 624–628.
- Krull, K.R., Brinkman, T.M., Li, C.H., Armstrong, G.T., Ness, K.K., Srivastava, D.K., et al., 2013. Neurocognitive outcomes decades after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J. Clin. Oncol.* 31 (35), 4407–.
- Kunin-Batson, A., Kadan-Lottick, N., Neglia, J.P., 2014. The contribution of neurocognitive functioning to quality of life after childhood acute lymphoblastic leukemia. *Psychooncology* 23 (6), 692–699.
- Marcoux, S., Robaey, P., Kraljicovic, M., Moghrabi, A., Laverdiere, C., 2012. Predictive factors of internalized and externalized behavioral problems in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer* 58 (6), 971–977.
- Marcoux, S., Robaey, P., Cahier, A., Labuda, M., Rousseau, J., Sinnett, D., et al., 2013. Role of NOS3 DNA variants in externalizing behavioral problems observed in childhood leukemia survivors. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 35 (4), E157–E162.
- Marcoux, S., Chapdelaine, A., Robaey, P., Sinnett, D., Kraljicovic, M., Laverdiere, C., 2015. Abstract 1629: prednisone versus dexamethasone acute toxicity and cumulative doses variations in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res.* 75 (Suppl. 15), 1629.
- McGrath, P., Pitcher, L., 2002. 'Enough is enough': qualitative findings on the impact of dexamethasone reinduction/consolidation for paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Support. Care Cancer* 10 (2), 146–155.
- McNeer, J.L., Nachman, J.B., 2010. The optimal use of steroids in paediatric acute lymphoblastic leukaemia: no easy answers. *Br. J. Haematol.* 149 (5), 638–652.
- Mitchell, C.D., Richards, S.M., Kinsey, S.E., Lilleyman, J., Vora, A., Eden, T.O.B., et al., 2005. Benefit of dexamethasone compared with prednisone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. *Br. J. Haematol.* 129 (6), 734–745.
- Mrakotsky, C.M., Silverman, L.B., Dahlberg, S.E., Alyman, M.C.A., Sands, S.A., Queally, J.T., et al., 2011. Neurobehavioral side effects of corticosteroids during active treatment for acute lymphoblastic leukemia in children are age-dependent: report from Dana-Farber Cancer Institute ALL consortium protocol 00-01. *Pediatr. Blood Cancer* 57 (3), 492–498.
- Mullenix, P.J., Kernan, W.J., Schunior, A., Howes, A., Waber, D.P., Sallan, S.E., et al., 1994. Interactions of steroid, methotrexate, and radiation determine neurotoxicity in an animal model to study therapy for childhood leukemia. *Pediatr. Res.* 35 (2), 171–178.
- Pound, C.M., Clark, C., Ni, A., Athale, U., Lewis, V., Corticosteroids, J.M., 2012a. Corticosteroids behavior, and quality of life in children treated for acute lymphoblastic leukemia: a multicentered trial. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 34 (7), 517–523.
- Pound, C.M., Clark, C., Ni, A., Athale, U., Lewis, V., Halton, J.M., 2012b. Corticosteroids behavior, and quality of life in children treated for acute lymphoblastic leukemia: a multicentered trial. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 34 (7), 517–523.
- Rogers, V.E., Zhu, S., Ancoli-Israel, S., Hinds, P.S., 2014. Impairment in circadian activity rhythms occurs during dexamethasone therapy in children with leukemia. *Pediatr. Blood Cancer* 61 (11), 1986–1991.
- Rosen, G., Harris, A.K., Liu, M.X., Dreyfus, J., Krueger, J., Messinger, Y.H., 2015. The effects of dexamethasone on sleep in young children with acute lymphoblastic leukemia. *Sleep Med.* 16 (4), 503–509.
- Schimmer, B.P., Parker, K.L., 2006. Adrenocorticotropic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Brunton, L.L. (Ed.), Goodman & Gilman's The

- Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed. The McGraw-Hill Companies, Inc., USA, pp. 1587–1612.
- Schunior, A., Mullenix, P.J., Zengel, A.E., Landy, H., Howes, A., Tarbell, N.J., 1994. Radiation effects on growth are altered in rats by prednisolone and methotrexate. *Pediatr. Res.* 35 (4), 416–423.
- Stuart, F.A., Segal, T.Y., Keady, S., 2005. Adverse psychological effects of corticosteroids in children and adolescents. *Arch. Dis. Child.* 90 (5), 500–506.
- van Litsenburg, R.R.L., Huisman, J., Hoogerbrugge, P.M., Egeler, R.M., Kaspers, G.J.L., Gemke, R.J.B.J., 2011. Impaired sleep affects quality of life in children during maintenance treatment for acute lymphoblastic leukemia: an exploratory study. *Health Qual. Life Outcomes* 9, 25.
- Vagace, J.M., de la Maya, M.D., Caceres-Marzal, C., Gonzalez de Murillo, S., Gervasini, G., 2012. Central nervous system chemotoxicity during treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 84 (2), 274–286.
- Veerman, A.J.P., 2003. Diagnosis prophylaxis, and treatment of central nervous system involvement in acute lymphoblastic leukemia. In: Ching-Hon Pui, M. (Ed.), *Treatment of Acute Leukemias: New Directions for Clinical Research*. Humana Press, New Jersey, pp. 173–180.
- Waber, D.P., Carpentieri, S.C., Klar, N., Silverman, L.B., Schwenn, M., Hurwitz, C.A., et al., 2000. Cognitive sequelae in children treated for acute lymphoblastic leukemia with dexamethasone or prednisone. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 22 (3), 206–213.
- Waber, D.P., Queally, J.T., Catania, L., Robaey, P., Romero, I., Adams, H., et al., 2012. Neuropsychological outcomes of standard risk and high risk patients treated for acute lymphoblastic leukemia on Dana-Farber ALL consortium protocol 95-01 at 5 years post-diagnosis. *Pediatr. Blood Cancer* 58 (5), 758–765.
- Waber, D.P., McCabe, M., Sebree, M., Forbes, P.W., Adams, H., Alyman, C., et al., 2013. Neuropsychological outcomes of a randomized trial of prednisone versus dexamethasone in acute lymphoblastic leukemia: findings from Dana-Farber Cancer Institute All Consortium Protocol 00-01. *Pediatr. Blood Cancer* 60 (11), 1785–1791.
- Walsh, L.J., Wong, C.A., Osborne, J., Cooper, S., Lewis, S.A., Pringle, M., et al., 2001. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax* 56, 279–284.
- Ward, E., DeSantis, C., Robbins, A., Kohler, B., Jemal, A., 2014. Childhood and adolescent cancer statistics. *CA: A Cancer J. Clin.* 64 (2), 83–103.
- Warrington, T.P., Bostwick, J.M., 2006. Psychiatric adverse effects of corticosteroids. *Mayo Clin. Proc.* 81 (10), 1361–1367.
- Warris, L.T., van den Heuvel-Eibrink, M.M., den Hoed, M.A.H., Aarsen, F.K., Pieters, R., van den Akker, E.L.T., 2014. Does dexamethasone induce more neuropsychological side effects than prednisone in pediatric acute lymphoblastic leukemia? A systematic review. *Pediatr. Blood Cancer* 61 (7), 1313–1318.

Annexe D

Questionnaire de qualité de vie

Version pour les enfants (7-12 ans)

	Date:
--	-------

Projet PÉTALE

QUESTIONNAIRE QUALITÉ DE VIE

VERSION POUR LES ENFANTS (7-12 ANS)

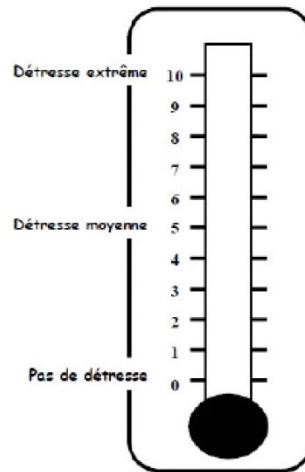
Ce questionnaire doit être complété par l'enfant



Thermomètre de détresse

Version francophone adaptée du Distress Rating Scale (DRS) (Patel et al, 2011)

Plusieurs enfants qui sont malades peuvent se sentir tristes, inquiets ou en détresse pour différentes raisons comme des problèmes physiques, émotionnels, spirituels, familiaux ou sociaux. Nous sommes intéressés à évaluer cet aspect de ta santé. Sur le thermomètre ci-dessous, choisis un chiffre qui décrit le mieux à quel point tu t'es senti(e) en détresse (triste, inquiet(e) ou en colère) durant la dernière semaine.



Questions sur les émotions (Akechi et al, 2006)

Lis attentivement chaque question et mets une croix dans la case qui décrit le mieux ton état.

	Oui	Non	Je ne sais pas
1. Es-tu déprimé (e)?	1	0	9
2. As-tu perdu intérêt et plaisir dans la vie?	1	0	9
3. Es-tu anxieux (se)?	1	0	9

Traduite à partir du PANAS-C (Laurent et al, 1999)

Les mots qui suivent décrivent différents sentiments et émotions. Indique jusqu'à quel point tu t'es senti (e) comme ça au cours des deux dernières semaines.

	Très peu	Peu	Modérément	Beaucoup	Énormément
1. Intéressé (e)	1	2	3	4	5
2. Triste	1	2	3	4	5
3. Effrayé (e)	1	2	3	4	5
4. Alerte	1	2	3	4	5
5. Excité (e)	1	2	3	4	5
6. Honteux (se)	1	2	3	4	5
7. Fâché (e)	1	2	3	4	5
8. Heureux (se)	1	2	3	4	5
9. Fort (e)	1	2	3	4	5
10. Nerveux (se)	1	2	3	4	5
11. Coupable	1	2	3	4	5
12. Énergique	1	2	3	4	5
13. Apeuré (e)	1	2	3	4	5
14. Calme	1	2	3	4	5
15. Misérable	1	2	3	4	5
16. Agité (e)	1	2	3	4	5
17. Enjoué (e)	1	2	3	4	5
18. Actif (ve)	1	2	3	4	5
19. Fier (e)	1	2	3	4	5
20. Craintif (ve)	1	2	3	4	5
21. Joyeux (se)	1	2	3	4	5
22. Seul(e)	1	2	3	4	5
23. Colérique	1	2	3	4	5
24. Courageux (se)	1	2	3	4	5
25. Dégoûté (e)	1	2	3	4	5
26. Enchanté (e)	1	2	3	4	5
27. Déprimé (e)	1	2	3	4	5
28. Audacieux (se)	1	2	3	4	5
29. Sombre	1	2	3	4	5
30. Animé (e)	1	2	3	4	5

Version française du Beck Youth Inventories (BYI) (Beck et al, 2001)

Voici une liste de choses que des gens peuvent vivre, penser ou ressentir. Lis chaque phrase attentivement et encercle le mot qui te décrit le mieux, spécialement depuis ces deux dernières semaines (Jamais, Parfois, Souvent, Toujours). IL N'Y A PAS DE BONNES NI DE MAUVAISES RÉPONSES.

	0	1	2	3
21. Je m'inquiète que quelqu'un puisse me faire du mal à l'école.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
22. Mes rêves me font peur.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
23. Je m'inquiète lorsque je suis à l'école.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
24. Je pense à des choses qui me font peur.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
25. Je m'inquiète d'être taquiné(e) par les autres.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
26. J'ai peur de faire des erreurs.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
27. Je deviens nerveux(se).	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
28. J'ai peur d'être blessé(e).	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
29. Je m'inquiète d'avoir de mauvais résultats à l'école.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
30. L'avenir m'inquiète.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
31. Mes mains tremblent.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
32. Je m'inquiète à l'idée que je puisse devenir fou/folle.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
33. Je m'inquiète que les gens puissent se mettre en colère contre moi.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
34. Je m'inquiète à l'idée que je puisse perdre le contrôle.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
35. Je suis inquiet(ète).	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
36. J'ai des problèmes de sommeil.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
37. Mon cœur bat fort.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
38. Je deviens mal à l'aise ou tremblant(e).	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
39. J'ai peur qu'il m'arrive quelque chose de mauvais.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
40. J'ai peur de devenir malade.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours

Total de la page 2

Version française du Beck Youth Inventories (BYI) (Beck et al, 2001)

Voici une liste de choses que des gens peuvent vivre, penser ou ressentir. Lis chaque phrase attentivement et encerle le mot qui te décrit le mieux, spécialement depuis ces deux dernières semaines (Jamais, Parfois, Souvent, Toujours). IL N'Y A PAS DE BONNES NI DE MAUVAISES RÉPONSES.

	0	1	2	3
41. Je pense que ma vie est mauvaise.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
42. J'ai de la difficulté à faire des choses.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
43. Je sens que je suis une mauvaise personne.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
44. Je souhaiterais être mort(e).	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
45. J'ai de la difficulté à dormir.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
46. Je sens que personne ne m'aime.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
47. Je pense que des malheurs arrivent à cause de moi.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
48. Je me sens seul(e).	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
49. J'ai mal au ventre.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
50. J'ai le sentiment que de mauvaises choses m'arrivent.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
51. Je me sens naïveux(se).	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
52. Je me prends en pitié.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
53. Je pense que je fais mal les choses.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
54. Je me sens mal par rapport à ce que je fais.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
55. Je me déteste.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
56. Je veux être seul(e).	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
57. J'ai envie de pleurer.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
58. Je me sens triste.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
59. Je me sens vide.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
60. Je pense que ma vie sera mauvaise.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours

Voilà des commentaires émis par des gens après avoir vécu le cancer. Réponds à chaque question en indiquant la fréquence de tes réactions pendant les sept derniers jours.

	Pas du tout	Rarement	Quelquefois	Souvent
1. Y penses-tu même quand tu ne le veux pas?	0	1	3	5
2. Essaies-tu de chasser le cancer de ta mémoire?	0	1	3	5
3. T'arrive-t-il d'avoir de fortes émotions à propos du cancer?	0	1	3	5
4. Essaies-tu de t'éloigner de ce qui peut te rappeler le cancer?	0	1	3	5
5. Essaies-tu de ne pas en parler?	0	1	3	5
6. T'arrive-t-il d'avoir des images à propos du cancer à l'esprit?	0	1	3	5
7. Y a-t-il des choses qui te rappellent le cancer?	0	1	3	5
8. Essaies-tu de ne pas penser au cancer?	0	1	3	5

Échelle des Inquiétudes vis-à-vis du cancer

Traduite à partir de l'Assessment of Survivor Concerns (ASC) (Gotay & Pagano, 2007)

Lis attentivement chaque proposition et encerle la réponse qui décrit le mieux ton opinion.

Je m'inquiète à propos :	Pas du tout	Un peu	Plutôt	Beaucoup
1. Je suis inquiet (e) des futurs examens diagnostiques sur le cancer.	1	2	3	4
2. Je suis inquiet (e) d'avoir un autre type de cancer dans le futur.	1	2	3	4
3. Je suis inquiet (e) que mon cancer revienne.	1	2	3	4
4. Je suis inquiet (e) de mourir.	1	2	3	4
5. Je suis inquiet (e) pour ma santé.	1	2	3	4

Certaines choses changent avec le temps, d'autres non. Par exemple, alors que certaines choses dans ta vie sont maintenant différentes de ce qu'elles étaient avant que tu aies un cancer et ce qui a suivi celui-ci, d'autres choses n'ont pas changé. J'aimerais savoir ce qui a changé depuis que tu as eu le cancer.

Des adolescents, comme toi, nous disent avoir remarqué qu'ils sont maintenant différents dans ce qu'ils sont, dans ce qu'ils ressentent et dans la façon dont ils pensent comparativement à ce qu'ils étaient avant le cancer et ce qui a suivi celui-ci. Et toi, que dirais-tu? Comment as-tu changé?

Pour chacune de ces questions, j'aimerais que tu me dises à quel point tu as changé depuis que tu as eu le cancer.

	Aucun changement	Un peu	Moyennement	Beaucoup
1. J'ai appris à quel point certaines personnes peuvent être gentilles et serviables.	0	1	2	3
2. Je peux maintenant mieux gérer les gros problèmes qu'avant.	0	1	2	3
3. Je sais plus qu'avant ce qui est important pour moi.	0	1	2	3
4. Je comprends mieux qu'avant comment Dieu fonctionne.	0	1	2	3
5. Je me sens plus proche des autres qu'avant (amis ou famille).	0	1	2	3
6. J'apprécie (je profite de) chaque jour plus qu'avant.	0	1	2	3
7. J'ai maintenant la chance de faire certaines choses que je ne pouvais pas faire avant.	0	1	2	3
8. Ma foi (ma croyance) en Dieu est plus forte qu'avant.				
9. J'ai appris que je peux gérer plus de choses que ce que je croyais pouvoir gérer avant.	0	1	2	3
10. J'ai de nouvelles idées sur la façon dont je veux que les choses soient lorsque je serai grand(e).	0	1	2	3
	0	1	2	3

Au cours du DERNIER MOIS, à quel point as-tu éprouvé les problèmes suivants?

Au sujet de ma santé et de mes activités	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. J'ai de la difficulté à marcher plus loin que le coin de la rue.	0	1	2	3	4
2. J'ai de la difficulté à courir.	0	1	2	3	4
3. J'ai de la difficulté à faire du sport ou de l'exercice.	0	1	2	3	4
4. J'ai de la difficulté à soulever un objet lourd.	0	1	2	3	4
5. J'ai de la difficulté à prendre un bain ou une douche sans aide.	0	1	2	3	4
6. J'ai de la difficulté à faire des travaux ménagers à la maison.	0	1	2	3	4
7. Je ressens des douleurs.	0	1	2	3	4
8. Je manque d'énergie.	0	1	2	3	4
	0	1	2	3	4

Au sujet de mes émotions	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. J'ai peur.	0	1	2	3	4
2. Je me sens triste ou déprimé(e).	0	1	2	3	4
3. Je ressens de la colère.	0	1	2	3	4
4. J'ai du mal à dormir.	0	1	2	3	4
5. Je m'inquiète au sujet de ce qui va m'arriver.	0	1	2	3	4

Au sujet de mes relations avec les autres adolescents	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. J'ai du mal à m'entendre avec les autres adolescents.	0	1	2	3	4
2. Les autres adolescents ne veulent pas être mes amis(es).	0	1	2	3	4
3. Les autres adolescents m'embêtent.	0	1	2	3	4
4. Je ne peux pas faire des choses que les autres adolescents de mon âge peuvent faire.	0	1	2	3	4
5. J'ai de la difficulté à suivre les autres adolescents.	0	1	2	3	4

Au sujet de l'école	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. J'ai du mal à écouter en classe.	0	1	2	3	4
2. J'oublie des choses.	0	1	2	3	4
3. J'ai du mal à faire tous mes devoirs.	0	1	2	3	4
4. Je manque l'école parce que je me sens mal.	0	1	2	3	4
5. Je manque l'école pour aller chez le médecin ou à l'hôpital.	0	1	2	3	4

Au cours du **DERNIER MOIS**, à quel point as-tu éprouvé les problèmes suivants?

Au sujet de la fatigue générale	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. Je me sens fatigué(e)	0	1	2	3	4
2. Je me sens faible physiquement (pas fort(e))	0	1	2	3	4
3. Je me sens trop fatigué(e) pour faire des choses que j'aime faire	0	1	2	3	4
4. Je me sens trop fatigué(e) pour passer du temps avec mes ami(e)s	0	1	2	3	4
5. J'ai du mal à finir des choses	0	1	2	3	4
6. J'ai du mal à commencer des choses	0	1	2	3	4
	0	1	2	3	4

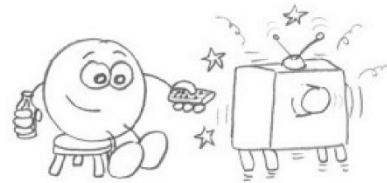
Au sujet de la fatigue liée au sommeil/repos	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. Je dors beaucoup	0	1	2	3	4
2. J'ai du mal à dormir toute la nuit	0	1	2	3	4
3. Je me sens fatigué(e) lorsque je me réveille le matin	0	1	2	3	4
4. Je me repose beaucoup	0	1	2	3	4
5. Je fais beaucoup de siestes	0	1	2	3	4
6. Je passe beaucoup de temps au lit	0	1	2	3	4

Au sujet de la fatigue cognitive	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. J'ai du mal à rester concentré(e)	0	1	2	3	4
2. J'ai du mal à me rappeler ce qu'on me dit	0	1	2	3	4
3. J'ai du mal à me rappeler ce que je viens juste d'entendre	0	1	2	3	4
4. J'ai du mal à penser rapidement	0	1	2	3	4
5. J'ai du mal à me rappeler ce à quoi je pensais à l'instant	0	1	2	3	4
6. J'ai du mal à me rappeler plus d'une chose à la fois	0	1	2	3	4
	0	1	2	3	4

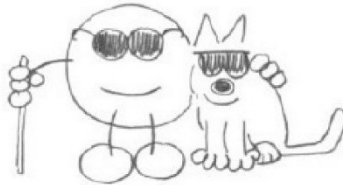
Ce questionnaire parle de comment tu te sens maintenant. S'il-te-plaît, lis les questions attentivement. Chaque question a 5 choix de réponses. Encerle la réponse qui est la plus proche de comment tu te sens aujourd'hui.

Question 1. Est-ce que tu vois bien les mots dans les livres et au tableau de ta classe?

1. Je vois bien, sans lunettes.
2. Je vois bien, avec des lunettes.
3. Je ne vois pas très bien, même avec des lunettes.
4. Je ne vois pas l'écriture même avec des lunettes, mais je vois assez bien pour me promener sans un guide.

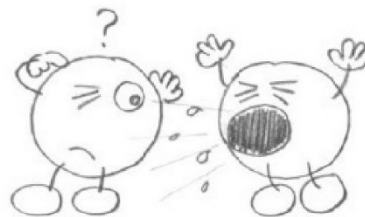


5. Je ne vois pas assez bien, je dois me promener avec un guide (Je suis presque ou complètement aveugle).

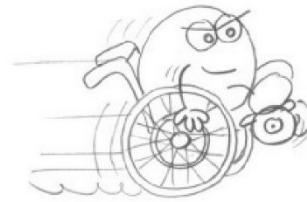


Question 2. Est-ce que tu entends bien?

1. J'entends bien sans appareil auditif.
2. J'ai un peu de difficulté à entendre, mais je n'ai pas besoin d'appareil auditif.
3. J'ai besoin d'un appareil auditif, mais j'entends bien avec mon appareil.
4. J'entends difficilement même avec mon appareil auditif.
5. Je suis complètement sourd(e).

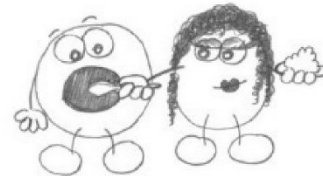


1. Oui, sans aucune difficulté.
2. Oui, mais j'ai de la difficulté à marcher sans une prothèse (comme des béquilles ou une chaise roulante).
3. Je ne peux pas marcher sans une prothèse (comme des béquilles ou une chaise roulante), mais je me déplace bien quand j'ai ma prothèse.
4. J'ai de la difficulté à me déplacer même avec une prothèse (comme des béquilles ou une chaise roulante).
5. Je ne peux pas me déplacer du tout.



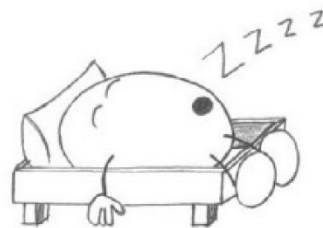
Question 4. Es-tu capable de manger par toi-même?

1. Oui, sans aucune difficulté.
2. Oui, mais j'ai un petit peu de difficulté (Par exemple : je mange lentement ou maladroitement ou j'ai besoin d'une prothèse spéciale).
3. Oui, si quelqu'un d'autre m'aide un peu.
4. Je ne peux pas manger par moi-même, quelqu'un d'autre doit me faire manger.
5. Je ne peux pas manger du tout, alors je dois être nourri(e) par un tube ou directement dans mes veines.



Question 5. Dors-tu bien?

1. Je m'endors facilement et je dors bien.
2. J'ai parfois de la difficulté à m'endormir ou j'ai parfois des cauchemars ou je me réveille pendant la nuit.
3. J'ai souvent de la difficulté à m'endormir ou j'ai souvent des cauchemars ou je me réveille souvent pendant la nuit.
4. J'ai presque toujours de de la difficulté à m'endormir ou j'ai des cauchemars ou je me réveille presque à toutes les nuits.
5. Je suis réveillé(e) presque toute la nuit.



1. Non.

2. J'ai quelques petits problèmes (Par exemple : parfois, cela prend beaucoup de temps aux toilettes ou j'ai besoin d'aller aux toilettes souvent).

3. Parfois, j'ai des "accidents" (Par exemple : je salis ou je mouille mes pantalons ou mon lit) ou j'ai souvent des diarrhées ou je suis incapable d'aller aux toilettes pendant plusieurs jours.

4. J'ai souvent des "accidents" ou j'ai besoin d'un cathéter ou de médicaments pour m'aider à aller aux toilettes.

5. Je salis ou mouille mes pantalons presque toujours.



Question 7. Tout le monde est à bout de souffle quand ils courent vite, mais est-ce qu'il t'arrive, à d'autres moments, de manquer de souffle ou d'avoir d'autres problèmes de respiration?

1. Non.

2. Oui, quand je cours lentement ou que je marche vite.

3. Oui, quand je marche lentement.

4. Oui, même après des activités légères comme me laver ou m'habiller.

5. Oui, presque toujours, même quand je me repose.



Question 8. As-tu des problèmes ou des symptômes physiques comme de la douleur, des maux de cœur, des démangeaisons?

1. Pas du tout.

2. Un peu.

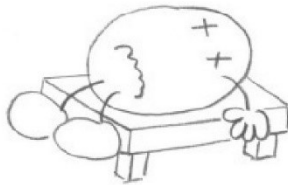
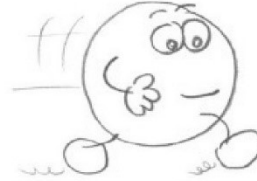
3. Beaucoup.

4. Énormément.

5. C'est insupportable.

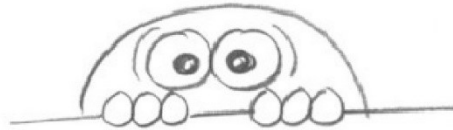


1. Je me sens en santé et énergique.
2. Je me sens un peu malade ou un peu fatigué(e) ou un peu faible.
3. Je me sens moyennement malade ou moyennement fatigué(e) ou moyennement faible.
4. Je me sens très malade ou très fatigué(e) ou très faible.
5. Je me sens extrêmement malade, extrêmement fatigué(e) ou extrêmement faible.



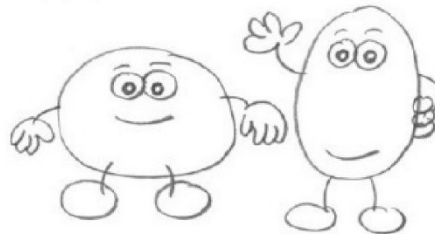
Question 10. As-tu peur ou es-tu nerveux(se)?

1. Pas du tout.
2. J'ai un peu peur ou je suis un peu nerveux(se).
3. J'ai moyennement peur ou je suis moyennement nerveux(se).
4. J'ai très peur ou je suis très nerveux(se).
5. J'ai extrêmement peur ou je suis extrêmement nerveux(se).



Question 11. Es-tu content(e) de ton poids, de ta grandeur et de ton physique?

1. Je suis très content(e).
2. Je suis content(e).
3. Je suis un peu mécontent(e).
4. Je suis très mécontent(e).
5. Je suis extrêmement mécontent(e).

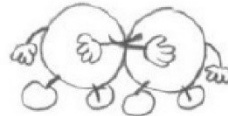


1. Pas du tout.
2. Un peu (Par exemple : je ne suis pas capable de faire du sport).
3. Beaucoup (Par exemple : j'ai de la difficulté à marcher ou je manque l'école souvent parce que je suis malade ou que je ne suis pas capable de faire certaines activités).
4. Mon état de santé m'empêche presque d'aller à l'école ou de faire des activités.
5. Mon état de santé m'empêche d'aller à l'école ou de faire des activités.



Question 13. À cause de ton état de santé, est-ce plus difficile de te faire des amis ou de passer du temps avec tes amis?

1. Pas du tout.
2. Un peu.
3. Beaucoup.
4. Mon état de santé m'empêche presque de me faire des amis ou de passer du temps avec eux.
5. Mon état de santé m'empêche de me faire des amis ou de passer du temps avec eux.

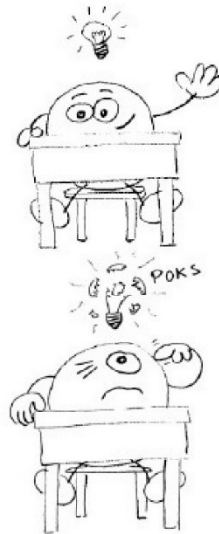


Question 14. Combien de temps peux-tu te concentrer sur la même chose?

1. Très longtemps.
2. Longtemps.
3. Pas très longtemps.
4. J'ai de la difficulté à me concentrer parce que je pense à beaucoup de choses.
5. Je suis tellement inquiet(e) que je suis incapable de me concentrer.

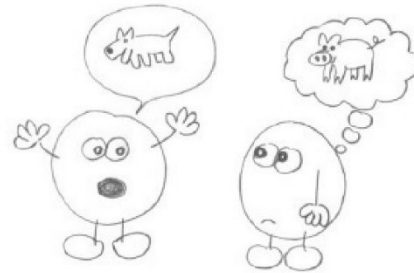


1. J'apprends de nouvelles choses facilement et je m'en rappelle très bien.
2. C'est un peu difficile pour moi d'apprendre de nouvelles choses ou de m'en rappeler.
3. C'est moyennement difficile pour moi d'apprendre de nouvelles choses ou de m'en rappeler.
4. C'est très difficile pour moi d'apprendre de nouvelles choses ou de m'en rappeler.
5. Je ne peux pas apprendre de nouvelles choses ou me rappeler de certaines choses.



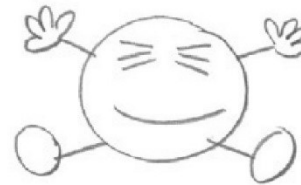
Question 16. Es-tu capable de parler clairement?

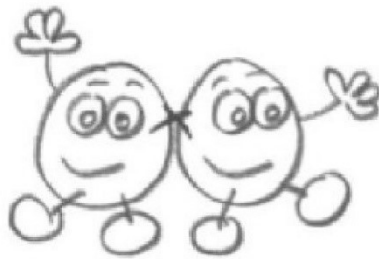
1. Je parle clairement.
2. C'est un peu difficile pour moi de parler clairement.
3. C'est très difficile pour moi de parler clairement.
4. La plupart des gens ont de la difficulté à me comprendre quand je parle.
5. Je peux juste me faire comprendre en faisant des signes.



Question 17. Comment te sens-tu?

1. Je me sens content(e) et heureux(se).
2. Je me sens un peu triste ou un peu malheureux(se) ou un peu déprimé(e).
3. Je me sens moyennement triste ou moyennement malheureux(se) ou moyennement déprimé(e).
4. Je me sens très triste ou très malheureux(se) ou très déprimé(e).
5. Je me sens extrêmement triste ou extrêmement malheureux(se) ou extrêmement déprimé(e).





Si tu as des questions ou si tu as besoin d'aide pour remplir ce questionnaire, tu peux
contacter Émélie Rondeau
Téléphone : 514-345-4931 poste 5123
Courriel : emelie.rondeau@recherche-ste-justine.qc.ca

Annexe E

Questionnaire de qualité de vie

Version pour les adolescents (13-18 ans)

	Date:
--	-------

Projet PÉTALE

QUESTIONNAIRE QUALITÉ DE VIE

VERSION POUR LES ADOLESCENTS (13-18 ANS)

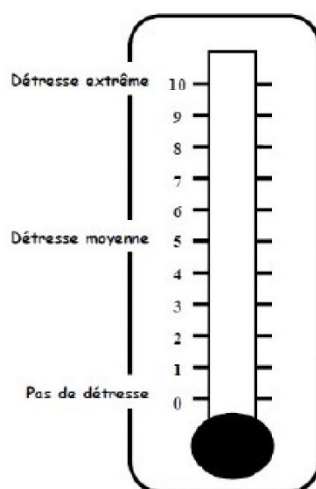
Ce questionnaire doit être complété par l'adolescent



Thermomètre de détresse

Version francophone adaptée du Distress Rating Scale (DRS) (Patel et al, 2011)

Plusieurs adolescents qui sont malades peuvent se sentir tristes, inquiets ou en détresse pour différentes raisons comme des problèmes physiques, émotionnels, spirituels, familiaux ou sociaux. Nous sommes intéressés à évaluer cet aspect de ta santé. Sur le thermomètre ci-dessous, encercle le chiffre qui décrit le mieux à quel point tu t'es senti(e) en détresse (triste, inquiet(e) ou en colère) durant la dernière semaine.



Questions sur les émotions (Akechi et al, 2006)

Lis attentivement chaque question et mets une croix dans la case qui décrit le mieux ton état.

	Oui	Non	Je ne sais pas
1. Es-tu déprimé (e)?	1	0	9
2. As-tu perdu intérêt et plaisir dans la vie?	1	0	9
3. Es-tu anxieux (se)?	1	0	9

Traduite à partir du PANAS-C (Laurent et al, 1999)

Les mots qui suivent décrivent différents sentiments et émotions. Indique jusqu'à quel point tu t'es senti (e) comme ça au cours des deux dernières semaines.

	Très peu	Peu	Modérément	Beaucoup	Énormément
1. Intéressé (e)	1	2	3	4	5
2. Triste	1	2	3	4	5
3. Effrayé (e)	1	2	3	4	5
4. Alerte	1	2	3	4	5
5. Excité (e)	1	2	3	4	5
6. Honteux (se)	1	2	3	4	5
7. Fâché (e)	1	2	3	4	5
8. Heureux (se)	1	2	3	4	5
9. Fort (e)	1	2	3	4	5
10. Nerveux (se)	1	2	3	4	5
11. Coupable	1	2	3	4	5
12. Énergique	1	2	3	4	5
13. Apeuré (e)	1	2	3	4	5
14. Calme	1	2	3	4	5
15. Misérable	1	2	3	4	5
16. Agité (e)	1	2	3	4	5
17. Enjoué (e)	1	2	3	4	5
18. Actif (ve)	1	2	3	4	5
19. Fier (e)	1	2	3	4	5
20. Craintif (ve)	1	2	3	4	5
21. Joyeux (se)	1	2	3	4	5
22. Seul(e)	1	2	3	4	5
23. Colérique	1	2	3	4	5
24. Courageux (se)	1	2	3	4	5
25. Dégoûté (e)	1	2	3	4	5
26. Enchanté (e)	1	2	3	4	5
27. Déprimé (e)	1	2	3	4	5
28. Audacieux (se)	1	2	3	4	5
29. Sombre	1	2	3	4	5
30. Animé (e)	1	2	3	4	5

Version française du Beck Youth Inventories (BYI) (Beck et al, 2001)

Voici une liste de choses que des gens peuvent vivre, penser ou ressentir. Lis chaque phrase attentivement et encercle le mot qui te décrit le mieux, spécialement depuis ces deux dernières semaines (Jamais, Parfois, Souvent, Toujours). IL N'Y A PAS DE BONNES NI DE MAUVAISES RÉPONSES.

	0	1	2	3
21. Je m'inquiète que quelqu'un puisse me faire du mal à l'école.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
22. Mes rêves me font peur.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
23. Je m'inquiète lorsque je suis à l'école.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
24. Je pense à des choses qui me font peur.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
25. Je m'inquiète d'être taquiné(e) par les autres.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
26. J'ai peur de faire des erreurs.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
27. Je deviens nerveux(se).	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
28. J'ai peur d'être blessé(e).	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
29. Je m'inquiète d'avoir de mauvais résultats à l'école.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
30. L'avenir m'inquiète.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
31. Mes mains tremblent.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
32. Je m'inquiète à l'idée que je puisse devenir fou/folle.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
33. Je m'inquiète que les gens puissent se mettre en colère contre moi.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
34. Je m'inquiète à l'idée que je puisse perdre le contrôle.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
35. Je suis inquiet(ète).	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
36. J'ai des problèmes de sommeil.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
37. Mon cœur bat fort.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
38. Je deviens mal à l'aise ou tremblant(e).	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
39. J'ai peur qu'il m'arrive quelque chose de mauvais.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
40. J'ai peur de devenir malade.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours

Total de la page 2

Version française du Beck Youth Inventories (BYI) (Beck et al, 2001)

Voici une liste de choses que des gens peuvent vivre, penser ou ressentir. Lis chaque phrase attentivement et encercle le mot qui te décrit le mieux, spécialement depuis ces deux dernières semaines (Jamais, Parfois, Souvent, Toujours). IL N'Y A PAS DE BONNES NI DE MAUVAISES RÉPONSES.

	0	1	2	3
41. Je pense que ma vie est mauvaise.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
42. J'ai de la difficulté à faire des choses.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
43. Je sens que je suis une mauvaise personne.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
44. Je souhaiterais être mort(e).	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
45. J'ai de la difficulté à dormir.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
46. Je sens que personne ne m'aime.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
47. Je pense que des malheurs arrivent à cause de moi.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
48. Je me sens seul(e).	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
49. J'ai mal au ventre.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
50. J'ai le sentiment que de mauvaises choses m'arrivent.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
51. Je me sens naïveux(se).	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
52. Je me prends en pitié.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
53. Je pense que je fais mal les choses.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
54. Je me sens mal par rapport à ce que je fais.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
55. Je me déteste.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
56. Je veux être seul(e).	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
57. J'ai envie de pleurer.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
58. Je me sens triste.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
59. Je me sens vide.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours
60. Je pense que ma vie sera mauvaise.	Jamais	Parfois	Souvent	Toujours

Voilà des commentaires émis par des gens après avoir vécu le cancer. Réponds à chaque question en indiquant la fréquence de tes réactions pendant les sept derniers jours.

	Pas du tout	Rarement	Quelquefois	Souvent
1. Y penses-tu même quand tu ne le veux pas?	0	1	3	5
2. Essaies-tu de chasser le cancer de ta mémoire?	0	1	3	5
3. T'arrive-t-il d'avoir de fortes émotions à propos du cancer?	0	1	3	5
4. Essaies-tu de t'éloigner de ce qui peut te rappeler le cancer?	0	1	3	5
5. Essaies-tu de ne pas en parler?	0	1	3	5
6. T'arrive-t-il d'avoir des images à propos du cancer à l'esprit?	0	1	3	5
7. Y a-t-il des choses qui te rappellent le cancer?	0	1	3	5
8. Essaies-tu de ne pas penser au cancer?	0	1	3	5

Échelle des Inquiétudes vis-à-vis du cancer

Traduite à partir de l'Assessment of Survivor Concerns (ASC) (Gotay & Pagano, 2007)

Lis attentivement chaque proposition et encerle la réponse qui décrit le mieux ton opinion.

Je m'inquiète à propos :	Pas du tout	Un peu	Plutôt	Beaucoup
1. Je suis inquiet (e) des futurs examens diagnostiques sur le cancer.	1	2	3	4
2. Je suis inquiet (e) d'avoir un autre type de cancer dans le futur.	1	2	3	4
3. Je suis inquiet (e) que mon cancer revienne.	1	2	3	4
4. Je suis inquiet (e) de mourir.	1	2	3	4
5. Je suis inquiet (e) pour ma santé.	1	2	3	4

Certaines choses changent avec le temps, d'autres non. Par exemple, alors que certaines choses dans ta vie sont maintenant différentes de ce qu'elles étaient avant que tu aies un cancer et ce qui a suivi celui-ci, d'autres choses n'ont pas changé. J'aimerais savoir ce qui a changé depuis que tu as eu le cancer.

Des adolescents, comme toi, nous disent avoir remarqué qu'ils sont maintenant différents dans ce qu'ils sont, dans ce qu'ils ressentent et dans la façon dont ils pensent comparativement à ce qu'ils étaient avant le cancer et ce qui a suivi celui-ci. Et toi, que dirais-tu? Comment as-tu changé?

Pour chacune de ces questions, j'aimerais que tu me dises à quel point tu as changé depuis que tu as eu le cancer.

	Aucun changement	Un peu	Moyennement	Beaucoup
1. J'ai appris à quel point certaines personnes peuvent être gentilles et serviables.	0	1	2	3
2. Je peux maintenant mieux gérer les gros problèmes qu'avant.	0	1	2	3
3. Je sais plus qu'avant ce qui est important pour moi.	0	1	2	3
4. Je comprends mieux qu'avant comment Dieu fonctionne.	0	1	2	3
5. Je me sens plus proche des autres qu'avant (amis ou famille).	0	1	2	3
6. J'apprécie (je profite de) chaque jour plus qu'avant.	0	1	2	3
7. J'ai maintenant la chance de faire certaines choses que je ne pouvais pas faire avant.	0	1	2	3
8. Ma foi (ma croyance) en Dieu est plus forte qu'avant.				
9. J'ai appris que je peux gérer plus de choses que ce que je croyais pouvoir gérer avant.	0	1	2	3
10. J'ai de nouvelles idées sur la façon dont je veux que les choses soient lorsque je serai grand(e).	0	1	2	3
	0	1	2	3

Au cours du DERNIER MOIS, à quel point as-tu éprouvé les problèmes suivants?

Au sujet de ma santé et de mes activités	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. J'ai de la difficulté à marcher plus loin que le coin de la rue.	0	1	2	3	4
2. J'ai de la difficulté à courir.	0	1	2	3	4
3. J'ai de la difficulté à faire du sport ou de l'exercice.	0	1	2	3	4
4. J'ai de la difficulté à soulever un objet lourd.	0	1	2	3	4
5. J'ai de la difficulté à prendre un bain ou une douche sans aide.	0	1	2	3	4
6. J'ai de la difficulté à faire des travaux ménagers à la maison.	0	1	2	3	4
7. Je ressens des douleurs.	0	1	2	3	4
8. Je manque d'énergie.	0	1	2	3	4
	0	1	2	3	4

Au sujet de mes émotions	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. J'ai peur.	0	1	2	3	4
2. Je me sens triste ou déprimé(e).	0	1	2	3	4
3. Je ressens de la colère.	0	1	2	3	4
4. J'ai du mal à dormir.	0	1	2	3	4
5. Je m'inquiète au sujet de ce qui va m'arriver.	0	1	2	3	4

Au sujet de mes relations avec les autres adolescents	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. J'ai du mal à m'entendre avec les autres adolescents.	0	1	2	3	4
2. Les autres adolescents ne veulent pas être mes amis(es).	0	1	2	3	4
3. Les autres adolescents m'embêtent.	0	1	2	3	4
4. Je ne peux pas faire des choses que les autres adolescents de mon âge peuvent faire.	0	1	2	3	4
5. J'ai de la difficulté à suivre les autres adolescents.	0	1	2	3	4

Au sujet de l'école	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. J'ai du mal à écouter en classe.	0	1	2	3	4
2. J'oublie des choses.	0	1	2	3	4
3. J'ai du mal à faire tous mes devoirs.	0	1	2	3	4
4. Je manque l'école parce que je me sens mal.	0	1	2	3	4
5. Je manque l'école pour aller chez le médecin ou à l'hôpital.	0	1	2	3	4

Au cours du **DERNIER MOIS**, à quel point as-tu éprouvé les problèmes suivants?

Au sujet de la fatigue générale	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. Je me sens fatigué(e)	0	1	2	3	4
2. Je me sens faible physiquement (pas fort(e))	0	1	2	3	4
3. Je me sens trop fatigué(e) pour faire des choses que j'aime faire	0	1	2	3	4
4. Je me sens trop fatigué(e) pour passer du temps avec mes ami(e)s	0	1	2	3	4
5. J'ai du mal à finir des choses	0	1	2	3	4
6. J'ai du mal à commencer des choses	0	1	2	3	4
	0	1	2	3	4

Au sujet de la fatigue liée au sommeil/repos	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. Je dors beaucoup	0	1	2	3	4
2. J'ai du mal à dormir toute la nuit	0	1	2	3	4
3. Je me sens fatigué(e) lorsque je me réveille le matin	0	1	2	3	4
4. Je me repose beaucoup	0	1	2	3	4
5. Je fais beaucoup de siestes	0	1	2	3	4
6. Je passe beaucoup de temps au lit	0	1	2	3	4

Au sujet de la fatigue cognitive	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. J'ai du mal à rester concentré(e)	0	1	2	3	4
2. J'ai du mal à me rappeler ce qu'on me dit	0	1	2	3	4
3. J'ai du mal à me rappeler ce que je viens juste d'entendre	0	1	2	3	4
4. J'ai du mal à penser rapidement	0	1	2	3	4
5. J'ai du mal à me rappeler ce à quoi je pensais à l'instant	0	1	2	3	4
6. J'ai du mal à me rappeler plus d'une chose à la fois	0	1	2	3	4
	0	1	2	3	4

Ce questionnaire parle de comment tu te sens maintenant. Lis les questions attentivement. Chaque question possède 5 choix de réponses. Encerle la réponse qui est la plus proche de comment tu te sens aujourd'hui.

Question 1.

1. Je me sens en santé et énergique.
2. Je me sens légèrement découragé(e), fatigué(e) ou faible.
3. Je me sens moyennement découragé(e), fatigué(e) ou faible.
4. Je me sens très découragé(e), fatigué(e) ou faible.
5. Je me sens extrêmement découragé(e), fatigué(e) ou faible.

Question 2.

1. Je peux facilement voir les mots dans les livres et le texte à la télévision sans lunettes.
2. Je peux facilement voir les mots dans les livres et le texte à la télévision avec des lunettes.
3. Je ne peux pas facilement voir les mots dans les livres et le texte à la télévision même avec des lunettes.
4. Je ne peux pas lire de livres et le texte à la télévision même avec des lunettes, mais je vois assez bien pour marcher sans l'aide d'un guide.
5. Je ne vois pas assez bien pour marcher sans l'aide d'un guide. Je suis presque ou complètement aveugle.

Question 3.

1. Je n'ai aucun problème de respiration.
2. J'ai de la difficulté à respirer quand je fais des travaux lourds ou du sport ou quand je marche rapidement sur un terrain plat ou une légère pente (mais ce n'est pas comparable à quand on est à bout de souffle après avoir couru).
3. J'ai de la difficulté à respirer quand je marche sur un terrain plat.
4. J'ai de la difficulté à respirer même quand je fais des activités légères comme me laver ou m'habiller.
5. J'ai presque toujours de la difficulté à respirer, même quand je me repose.

Question 4.

1. Je ne me sens pas du tout anxieux(se) ou stressé(e) ou nerveux(se).
2. Je me sens légèrement anxieux(se) ou stressé(e) ou nerveux(se).
3. Je me sens moyennement anxieux(se) ou stressé(e) ou nerveux(se).
4. Je me sens très anxieux(se) ou stressé(e) ou nerveux(se).
5. Je me sens extrêmement anxieux(se) ou stressé(e) ou nerveux(se).

Question 5.

1. J'entends bien sans appareil auditif.
2. J'entends avec une légère difficulté, mais je n'ai pas besoin d'appareil auditif.
3. J'ai besoin d'un appareil auditif, mais j'entends bien avec celui-ci.
4. J'entends mal même avec un appareil auditif.
5. Je suis complètement sourd(e).

Question 6.

1. Je n'ai pas de problème à dormir.
2. J'ai de légers problèmes à dormir (ex : parfois, j'ai de la difficulté à m'endormir ou je me réveille pendant la nuit).
3. J'ai des problèmes modérés à dormir (ex : sommeil agité ou avoir le sentiment que je n'ai pas assez dormi).
4. J'ai de graves problèmes à dormir (ex : j'ai besoin de prendre des somnifères souvent ou à toutes les nuits ou je me réveille régulièrement pendant la nuit ou trop tôt le matin).
5. C'est presque impossible pour moi de dormir, même avec une utilisation régulière de somnifères ou je reste éveillé(e) presque toute la nuit.

Question 7.

1. Je suis capable de manger sans aucune difficulté.
2. Je suis capable de manger avec de légères difficultés. Par exemple, je mange lentement, maladroitement ou avec des appareils spéciaux.
3. J'ai besoin de l'aide de quelqu'un d'autre pour manger.
4. Je ne suis pas capable de manger par moi-même, j'ai besoin que quelqu'un d'autre me fasse manger.
5. Je suis incapable de manger, je dois être nourri(e) par un tube ou directement dans mon sang.

Question 8.

1. Je n'ai aucun problème ou symptôme physique (par exemple : douleur, maux de cœur, démangeaisons).
2. J'ai de légers problèmes ou symptômes physiques (par exemple : douleur, maux de cœur, démangeaisons).
3. J'ai des problèmes ou symptômes physiques modérés (par exemple : douleur, maux de cœur, démangeaisons).
4. J'ai de sévères problèmes ou symptômes physiques (par exemple : douleur, maux de cœur, démangeaisons).
5. J'ai des problèmes ou symptômes physiques insupportables (par exemple : douleur, maux de cœur, démangeaisons).

Question 9.

1. Je suis capable de parler clairement, distinctement et facilement.
2. J'ai de légères difficultés à parler. Par exemple, parfois, je trébuche sur les mots ou je mamonne ou ma voix se brise.
3. Je peux me faire comprendre, mais mon discours est incohérent, hésitant ou je bégaie.
4. La plupart des gens ont beaucoup de difficulté à me comprendre lorsque je parle.
5. Je peux seulement me faire comprendre par des gestes.

Question 10.

1. Mon poids, ma grandeur et mon apparence ne me dérangent pas.
2. Mon poids, ma grandeur ou mon apparence me dérangent légèrement.
3. Mon poids, ma grandeur ou mon apparence me dérangent moyennement.
4. Mon poids, ma grandeur ou mon apparence me dérangent sérieusement.
5. Mon poids, ma grandeur ou mon apparence me dérangent extrêmement.

Question 11.

1. Mon état de santé ne m'empêche pas d'aller à l'école ou de faire des activités.
2. Mon état de santé fait en sorte que c'est légèrement plus difficile d'aller à l'école ou de faire des activités.
3. Mon état de santé fait en sorte que c'est moyennement plus difficile d'aller à l'école ou de faire des activités.
4. Mon état de santé fait en sorte que c'est presque impossible d'aller à l'école ou de faire des activités.
5. Mon état de santé m'empêche complètement d'aller à l'école ou de faire des activités.

Question 13.

1. Mon état de santé ne m'empêche pas de me faire des amis ou de passer du temps avec eux.
2. Mon état de santé fait en sorte que c'est légèrement plus difficile de me faire des amis ou de passer du temps avec eux.
3. Mon état de santé fait en sorte que c'est moyennement plus difficile de me faire des amis ou de passer du temps avec eux.
4. Mon état de santé fait en sorte que c'est presque impossible de me faire des amis ou de passer du temps avec eux.
5. Mon état de santé m'empêche complètement de me faire des amis ou de passer du temps avec eux.

Question 14.

1. Je suis capable de penser clairement et logiquement.
2. J'ai de légers problèmes à penser clairement et logiquement.
3. J'ai des problèmes modérés à penser clairement et logiquement.
4. J'ai de sérieux problèmes à penser clairement et logiquement.
5. Je suis totalement confus(e) et incertain(e) du temps et de l'endroit où je suis.

Question 15.

1. Ma vessie et mes intestins fonctionnent normalement.
2. J'ai de légers problèmes avec ma vessie ou mes intestins (par exemple, des difficultés à uriner ou des selles dures ou molles).
3. J'ai des problèmes modérés avec ma vessie ou mes intestins (par exemple, des "accidents" occasionnels ou constipation ou diarrhée).
4. J'ai de sérieux problèmes avec ma vessie ou mes intestins (par exemple, des "accidents" fréquents ou j'ai besoin de lavements ou de cathéters).
5. Je n'ai aucun contrôle du tout sur les fonctions de ma vessie et de mes intestins.

Question 16.

1. Je ne me sens pas du tout triste ou mélancolique ou déprimé(e).
2. Je me sens légèrement triste ou mélancolique ou déprimé(e).
3. Je me sens moyennement triste ou mélancolique ou déprimé(e).
4. Je me sens très triste ou mélancolique ou déprimé(e).
5. Je me sens extrêmement triste ou mélancolique ou déprimé(e).

MERCI DE TA PARTICIPATION!

Si tu as des questions ou si tu as besoin d'aide pour remplir ce questionnaire, tu peux
contacter Émélie Rondeau
Téléphone : 514-345-4931 poste 5123
Courriel : emelie.rondeau@recherche-ste-justine.qc.ca

Annexe F

Questionnaire de qualité de vie

Version pour les adultes (19 ans et plus)

	Date:
--	-------

Projet PÉTALE

QUESTIONNAIRE QUALITÉ DE VIE

VERSION POUR LES ADULTES (19 ANS ET +)

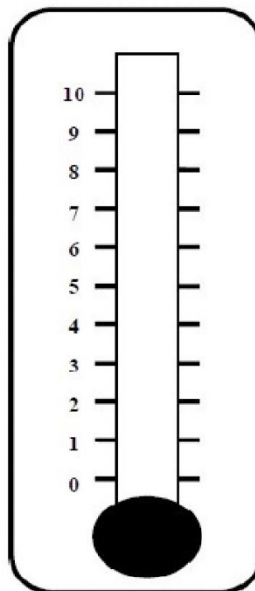


Thermomètre de détresse

Version francophone adaptée du Distress Thermometer (DT) (NCCN, 2003)

Comment évaluez-vous votre détresse durant la dernière semaine, incluant aujourd'hui? _____
SVP, encerclez un chiffre sur le thermomètre.

Détresse extrême



Aucune détresse

Questions sur les émotions

(Akechi et al, 2006)

Lisez attentivement chaque question et inscrivez une croix dans la case qui décrit le mieux votre état.

	Oui	Non	Je ne sais pas
1. Êtes-vous déprimé(e)?	1	0	9
2. Avez-vous perdu intérêt et plaisir dans la vie?	1	0	9
3. Êtes-vous anxieux(se)?	1	0	9

Version française du PANAS (Watson et al, 1988)

Les mots qui suivent décrivent différents sentiments et émotions. Pour chacun de ces mots, indiquez à quel point vous vous êtes senti (e) comme ça au cours des deux dernières semaines.

	Très peu	Peu	Modérément	Beaucoup	Énormément
1. Intéressé (e)	1	2	3	4	5
2. Angoissé (e)	1	2	3	4	5
3. Excité (e)	1	2	3	4	5
4. Fâché (e)	1	2	3	4	5
5. Fort (e)	1	2	3	4	5
6. Coupable	1	2	3	4	5
7. Effrayé (e)	1	2	3	4	5
8. Hostile	1	2	3	4	5
9. Enthousiaste	1	2	3	4	5
10. Fier (e)	1	2	3	4	5
11. Irrité (e)	1	2	3	4	5
12. Alert(e)	1	2	3	4	5
13. Honteux (se)	1	2	3	4	5
14. Inspiré (e)	1	2	3	4	5
15. Nerveux (se)	1	2	3	4	5
16. Déterminé (e)	1	2	3	4	5
17. Attentif (ve)	1	2	3	4	5
18. Agité (e)	1	2	3	4	5
19. Actif (ve)	1	2	3	4	5
20. Craintif (ve)	1	2	3	4	5

Échelle des Inquiétudes vis-à-vis du cancer

Traduite à partir de l'Assessment of Survivor Concerns (ASC) (Gotay & Pagano, 2007)

Lisez attentivement chaque proposition et encerclez la réponse qui décrit le mieux votre opinion.

Je m'inquiète à propos :	Pas du tout	Un petit peu	Plutôt	Beaucoup
1. Je suis inquiet (e) des futurs examens diagnostiques sur le cancer.	1	2	3	4
2. Je suis inquiet (e) d'avoir un autre type de cancer dans le futur.	1	2	3	4
3. Je suis inquiet (e) que mon cancer revienne.	1	2	3	4
4. Je suis inquiet (e) de mourir.	1	2	3	4
5. Je suis inquiet (e) pour ma santé.	1	2	3	4

Le test BSI consiste en une liste de problèmes que peuvent avoir certaines personnes. Lisez attentivement chaque ligne et encerclez le nombre qui décrit le mieux à quel point ce problème vous a troublé au cours des sept (7) derniers jours, y compris aujourd'hui. Encerclez uniquement un nombre par problème. N'oubliez aucun item. Si vous changez d'avis, barrez la réponse originale avec un X et encerclez votre nouvelle réponse.

CE PROBLÈME VOUS A-T-IL TROUBLÉ?	Pas tout	du Un peu	Modéré	Beaucoup	Intenséme
1. Évanouissements ou étourdissements	0	1	2	3	4
2. Manque d'intérêt pour tout	0	1	2	3	4
3. Nervosité ou impression de tremblements intérieurs	0	1	2	3	4
4. Douleurs au cœur ou à la poitrine	0	1	2	3	4
5. Sentiment de solitude	0	1	2	3	4
6. Sentiment de tension ou de surexcitation	0	1	2	3	4
7. Nausées ou maux d'estomac	0	1	2	3	4
8. Avoir le cafard	0	1	2	3	4
9. Tendance à vous sentir effrayé(e) sans raison	0	1	2	3	4
10. Difficulté à reprendre votre souffle	0	1	2	3	4
11. Sentiment que vous ne valez rien	0	1	2	3	4
12. Épisodes de terreur ou de panique	0	1	2	3	4
13. Engourdissements ou picotements dans certaines parties du corps	0	1	2	3	4
14. Vous sentir sans espoir face à l'avenir	0	1	2	3	4
15. Vous sentir tellement agité(e) que vous ne pouvez rester en place	0	1	2	3	4
16. Sentiment de faiblesse au niveau de certaines parties du corps	0	1	2	3	4
17. Pensées d'en finir avec la vie	0	1	2	3	4
18. Sentiment d'avoir peur	0	1	2	3	4

Voici une liste de difficultés que les gens éprouvent parfois après avoir vécu le cancer. Lisez chaque item et indiquez à quel point vous avez été bouleversé(e) par chacune de ces difficultés au cours des 7 derniers jours.

Dans quelle mesure avez-vous été affecté(e) ou bouleversé(e) par ces difficultés ?	Pas du tout	Un peu	Moyennement	Passablement	Extrêmement
1. Tout rappel du cancer ravivait mes sentiments face au cancer.	0	1	2	3	4
2. Je me réveillais la nuit.	0	1	2	3	4
3. Différentes choses me faisaient penser au cancer.	0	1	2	3	4
4. Je me sentais irritable et en colère.	0	1	2	3	4
5. Quand je repensais au cancer ou qu'on me le rappelait, j'évitais de me laisser bouleverser.	0	1	2	3	4
6. Sans le vouloir, je repensais au cancer.	0	1	2	3	4
7. J'ai eu l'impression de ne jamais avoir eu le cancer ou que ce n'était pas réel.	0	1	2	3	4
8. Je me suis tenu(e) loin de ce qui me faisait penser au cancer.	0	1	2	3	4
9. Des images du cancer surgissaient dans ma tête.	0	1	2	3	4
10. J'étais nerveux (se) et je sursautais facilement.	0	1	2	3	4
11. J'essayais de ne pas penser au cancer.	0	1	2	3	4
12. J'étais conscient(e) d'avoir encore beaucoup d'émotions à propos du cancer, mais je n'y ai pas fait face.	0	1	2	3	4
13. Mes sentiments à propos du cancer étaient comme figés.	0	1	2	3	4
14. Je me sentais et je réagissais comme si j'avais encore le cancer.	0	1	2	3	4
15. J'avais du mal à m'endormir.	0	1	2	3	4
16. J'ai ressenti des vagues de sentiments intenses à propos du cancer.	0	1	2	3	4
17. J'ai essayé de l'effacer de ma mémoire.	0	1	2	3	4
18. J'avais du mal à me concentrer.	0	1	2	3	4
19. Ce qui me rappelait le cancer me causait des réactions physiques telles que des sueurs, des difficultés à respirer, des nausées ou des palpitations.	0	1	2	3	4
20. J'ai rêvé au cancer.	0	1	2	3	4
21. J'étais aux aguets et sur mes gardes.	0	1	2	3	4
22. J'ai essayé de ne pas en parler.	0	1	2	3	4
	0	1	2	3	4
	0	1	2	3	4
	0	1	2	3	4

Nous allons maintenant vous interroger sur les éventuels changements que le cancer a pu provoquer chez vous, et qui perdurent encore aujourd'hui. Merci de répondre à toutes les propositions.

Suite à mon cancer...	Pas du tout	Très peu	Peu	Un peu	Beaucoup	Totalem
1. J'ai changé de priorités dans la vie.	0	1	2	3	4	5
2. J'apprécie plus ma vie à sa vraie valeur.	0	1	2	3	4	5
3. Je me suis intéressé(e) à de nouvelles choses.	0	1	2	3	4	5
4. J'ai acquis plus de confiance en moi.	0	1	2	3	4	5
5. J'ai développé une certaine spiritualité.	0	1	2	3	4	5
6. Je vois mieux que je peux compter sur les autres en cas de problème.	0	1	2	3	4	5
7. J'ai donné une nouvelle direction à ma vie.	0	1	2	3	4	5
8. Je me sens plus proche des autres.	0	1	2	3	4	5
9. Je suis plus enclin(e) à exprimer mes émotions.	0	1	2	3	4	5
10. Je suis davantage capable de gérer des situations difficiles.	0	1	2	3	4	5
11. Je fais de ma vie quelque chose de meilleur.	0	1	2	3	4	5
12. J'accepte mieux la façon dont les choses se passent.	0	1	2	3	4	5
13. J'apprécie davantage chaque jour de ma vie.	0	1	2	3	4	5
14. De nouvelles opportunités sont apparues qui ne seraient pas apparues autrement.	0	1	2	3	4	5
15. J'ai plus de compassion pour les autres.	0	1	2	3	4	5
16. J'investis plus dans mes relations avec les autres.	0	1	2	3	4	5
17. J'essaie davantage de changer les choses qui ont besoin d'être changées.	0	1	2	3	4	5
18. J'ai une foi religieuse plus grande.	0	1	2	3	4	5
19. J'ai découvert que je suis plus fort(e) que ce que je pensais.	0	1	2	3	4	5
20. J'ai vraiment compris à quel point les gens pouvaient être formidables.	0	1	2	3	4	5
21. J'accepte mieux le fait d'avoir besoin des autres.	0	1	2	3	4	5
	0	1	2	3	4	5
	0	1	2	3	4	5
	0	1	2	3	4	5

Au cours du DERNIER MOIS, à quel point avez-vous éprouvé les problèmes suivants?

AU SUJET DE MA SANTÉ ET DE MES ACTIVITÉS	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. J'ai de la difficulté à marcher plus loin que le coin de la rue.	0	1	2	3	4
2. J'ai de la difficulté à courir.	0	1	2	3	4
3. J'ai de la difficulté à faire du sport ou de l'exercice.	0	1	2	3	4
4. J'ai de la difficulté à soulever un objet lourd.	0	1	2	3	4
5. J'ai de la difficulté à prendre un bain ou une douche sans aide.	0	1	2	3	4
6. J'ai de la difficulté à faire des travaux ménagers à la maison.	0	1	2	3	4
7. Je ressens des douleurs.	0	1	2	3	4
8. Je manque d'énergie.	0	1	2	3	4

AU SUJET DE MES ÉMOTIONS	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. J'ai peur.	0	1	2	3	4
2. Je me sens triste ou déprimé(e).	0	1	2	3	4
3. Je ressens de la colère.	0	1	2	3	4
4. J'ai du mal à dormir.	0	1	2	3	4
5. Je m'inquiète au sujet de ce qui va m'arriver.	0	1	2	3	4

AU SUJET DE MES RELATIONS AVEC LES AUTRES JEUNES ADULTES	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. J'ai du mal à m'entendre avec les autres jeunes adultes.	0	1	2	3	4
2. Les autres jeunes adultes ne veulent pas être mes amis(es).	0	1	2	3	4
3. Les autres jeunes adultes m'embêtent.	0	1	2	3	4
4. Je ne peux pas faire des choses que les autres jeunes adultes de mon âge peuvent faire.	0	1	2	3	4
5. J'ai de la difficulté à suivre les autres jeunes adultes.	0	1	2	3	4

AU SUJET DU TRAVAIL/DE MES ÉTUDES	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. J'ai du mal à écouter au travail ou à l'école.	0	1	2	3	4
2. J'oublie des choses.	0	1	2	3	4
3. J'ai du mal à faire mon travail ou mes études.	0	1	2	3	4
4. Je manque mon travail ou l'école parce que je me sens mal.	0	1	2	3	4
5. Je manque mon travail ou l'école pour aller chez le médecin ou à l'hôpital.	0	1	2	3	4

Au cours du **DERNIER MOIS**, à quel point as-tu éprouvé les problèmes suivants?

AU SUJET DE LA FATIGUE GÉNÉRALE	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. Je me sens fatigué(e)	0	1	2	3	4
2. Je me sens faible physiquement (pas fort(e))	0	1	2	3	4
3. Je me sens trop fatigué(e) pour faire des choses que j'aime faire	0	1	2	3	4
4. Je me sens trop fatigué(e) pour passer du temps avec mes ami(e)s	0	1	2	3	4
5. J'ai du mal à finir des choses	0	1	2	3	4
6. J'ai du mal à commencer des choses	0	1	2	3	4
	0	1	2	3	4

AU SUJET DE LA FATIGUE LIÉE AU SOMMEIL/REPOS	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. Je dors beaucoup	0	1	2	3	4
2. J'ai du mal à dormir toute la nuit	0	1	2	3	4
3. Je me sens fatigué(e) lorsque je me réveille le matin	0	1	2	3	4
4. Je me repose beaucoup	0	1	2	3	4
5. Je fais beaucoup de siestes	0	1	2	3	4
6. Je passe beaucoup de temps au lit	0	1	2	3	4

AU SUJET DE LA FATIGUE COGNITIVE	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. J'ai du mal à rester concentré(e)	0	1	2	3	4
2. J'ai du mal à me rappeler ce qu'on me dit	0	1	2	3	4
3. J'ai du mal à me rappeler ce que je viens juste d'entendre	0	1	2	3	4
4. J'ai du mal à penser rapidement	0	1	2	3	4
5. J'ai du mal à me rappeler ce à quoi je pensais à l'instant	0	1	2	3	4
6. J'ai du mal à me rappeler plus d'une chose à la fois	0	1	2	3	4
	0	1	2	3	4

Veillez lire les 15 questions attentivement. Chaque question possède 5 choix de réponses. Veillez encircler la réponse qui décrit le mieux votre état de santé actuel. Veillez choisir une seule réponse par question.

Question 1. MOBILITÉ

1. Je peux marcher normalement (sans aucune difficulté) à l'intérieur, à l'extérieur et dans les escaliers.
2. Je peux marcher sans difficulté à l'intérieur, mais j'ai un peu de difficulté à marcher à l'extérieur et/ou dans les escaliers.
3. Je peux marcher sans aide à l'intérieur (avec ou sans appareil), mais j'ai beaucoup de difficulté à marcher à l'extérieur et dans les escaliers ou j'ai besoin de l'aide de quelqu'un pour marcher à l'extérieur et/ou dans les escaliers.
4. Je peux marcher à l'intérieur, mais seulement avec l'aide de quelqu'un.
5. Je suis alité(e) et incapable de me déplacer.

Question 2. VISION

1. Je vois normalement, c'est-à-dire que je peux lire les journaux et le texte à la télévision sans difficulté (avec ou sans lunettes).
2. Je peux lire les journaux et/ou le texte à la télévision avec un peu de difficulté (avec ou sans lunettes).
3. Je ne peux lire les journaux et/ou le texte à la télévision avec beaucoup de difficulté (avec ou sans lunettes).
4. Je ne peux pas lire les journaux ou le texte à la télévision même avec des lunettes, mais je vois assez bien pour me promener sans l'aide d'un guide.
5. Je ne vois pas assez bien pour me promener sans l'aide d'un guide. Je suis presque ou complètement aveugle.

Question 3. AUDITION

1. J'entends normalement (avec ou sans appareil auditif).
2. J'entends avec une légère difficulté.
3. J'ai beaucoup de difficulté à entendre. Dans une conversation, j'ai besoin que les voix soient plus fortes que la normale.
4. J'entends mal même si les voix sont fortes. Je suis presque sourd(e).
5. Je suis complètement sourd(e).

Question 4. RESPIRATION

1. Je respire normalement, c'est-à-dire sans essoufflement ou autre difficulté de respiration.
2. Je suis essoufflé(e) quand j'exécute des travaux lourds ou quand je fais du sport ou quand je marche rapidement sur un terrain plat ou dans une légère pente.
3. Je suis essoufflé(e) quand je marche sur un terrain plat à la même vitesse que les autres personnes de mon âge.
4. Je suis essoufflé(e) même quand je fais des activités légères comme me laver ou m'habiller.
5. J'ai presque toujours de la difficulté à respirer, même quand je me repose.

Question 5. SOMMEIL

1. Je n'ai pas de problème à dormir.
2. J'ai de légers problèmes à dormir (ex : j'ai parfois de la difficulté à m'endormir ou je me réveille parfois pendant la nuit).
3. J'ai des problèmes modérés à dormir (ex : sommeil agité ou avoir le sentiment que je n'ai pas assez dormi).
4. J'ai de graves problèmes à dormir (ex : j'ai besoin de prendre des somnifères souvent ou à toutes les nuits ou je me réveille régulièrement pendant la nuit ou trop tôt le matin).
5. C'est presque impossible pour moi de dormir, même avec une utilisation régulière de somnifères ou je reste éveillé(e) presque toute la nuit.

Question 6. MANGER

1. Je suis capable de manger sans aucune difficulté, sans l'aide de personne.
2. Je suis capable de manger par moi-même avec de légères difficultés. Par exemple, je mange lentement ou maladroitement ou je tremble ou j'ai besoin d'appareils spéciaux pour manger.
3. J'ai besoin de l'aide de quelqu'un d'autre pour manger.
4. Je ne suis pas capable de manger par moi-même, j'ai besoin que quelqu'un d'autre me fasse manger.
5. Je suis incapable de manger, je dois être nourri(e) par un tube ou par voie intraveineuse.

Question 7. PARLER

1. Je suis capable de parler clairement, distinctement et facilement.
2. J'ai de légères difficultés à parler. Par exemple, parfois, je trébuche sur les mots ou je mammonne ou ma voix se brise.
3. Je peux me faire comprendre, mais mon discours est incohérent, hésitant ou je bégaie.
4. La plupart des gens ont beaucoup de difficulté à me comprendre lorsque je parle.
5. Je peux seulement me faire comprendre par des gestes.

Question 8. EXCRÉTION

1. Ma vessie et mes intestins fonctionnent normalement.
2. J'ai de légers problèmes avec ma vessie ou mes intestins (ex : des difficultés à uriner ou des selles dures ou molles).
3. J'ai des problèmes modérés avec ma vessie ou mes intestins (ex : des "accidents" occasionnels ou constipation ou diarrhée).
4. J'ai de sérieux problèmes avec ma vessie ou mes intestins (ex : des "accidents" fréquents, besoin de lavements ou de cathéters).
5. Je n'ai aucun contrôle sur les fonctions de ma vessie et de mes intestins.

Question 9. ACTIVITÉS HABITUELLES

1. Je suis capable d'effectuer mes activités habituelles (travail, études, travail à la maison, loisirs) sans aucune difficulté.
2. Je suis capable d'effectuer mes activités habituelles, mais moins efficacement qu'avant ou avec de légères difficultés.
3. Je suis capable d'effectuer mes activités habituelles, mais beaucoup moins efficacement qu'avant et avec de grandes difficultés ou je ne peux pas complètement effectuer mes activités habituelles.
4. Je peux seulement effectuer une petite partie de mes activités habituelles.
5. Je ne suis pas capable d'effectuer aucune de mes activités habituelles.

Question 10. FONCTION MENTALE

1. Je suis capable de penser clairement et logiquement et ma mémoire fonctionne bien.
2. J'ai de légers problèmes à penser clairement et logiquement ou ma mémoire me fait parfois défaut.
3. J'ai des problèmes modérés à penser clairement et logiquement ou ma mémoire est un peu déficiente.
4. J'ai de sérieux problèmes à penser clairement et logiquement ou ma mémoire est sérieusement déficiente.
5. Je suis constamment confus(e) et désorienté(e) dans le temps et dans l'espace.

Question 11. INCONFORT ET SYMPTOMES

1. Je n'ai aucun inconfort ou symptôme physique (ex: douleur, nausées, démangeaisons, etc.).
2. J'ai de légers inconforts ou symptômes physiques (ex : douleur, nausées, démangeaisons, etc.).
3. J'ai des inconforts ou symptômes physiques modérés (ex : douleur, nausées, démangeaisons, etc.).
4. J'ai de sévères inconforts ou symptômes physiques (ex : douleur, nausées, démangeaisons, etc.).
5. J'ai des inconforts ou symptômes physiques insupportables (ex : douleur, nausées, démangeaisons, etc.).

Question 13. DÉTRESSE

1. Je ne me sens pas du tout anxieux(se) ou stressé(e) ou nerveux(se).
2. Je me sens légèrement anxieux(se) ou stressé(e) ou nerveux(se).
3. Je me sens moyennement anxieux(se) ou stressé(e) ou nerveux(se).
4. Je me sens très anxieux(se) ou stressé(e) ou nerveux(se).
5. Je me sens extrêmement anxieux(se) ou stressé(e) ou nerveux(se).

Question 14. VITALITÉ

1. Je me sens en santé et énergique.
2. Je me sens légèrement découragé(e), fatigué(e) ou faible.
3. Je me sens moyennement découragé(e), fatigué(e) ou faible.
4. Je me sens très découragé(e), fatigué(e) ou faible, presque exténué(e).
5. Je me sens extrêmement découragé(e), fatigué(e) ou faible, complètement exténué(e).

Question 15. VIE SEXUELLE

1. Mon état de santé n'a aucun impact sur ma vie sexuelle.
2. Mon état de santé a un léger impact sur ma vie sexuelle.
3. Mon état de santé a un gros impact sur ma vie sexuelle.
4. Mon état de santé fait en sorte que c'est presque impossible d'avoir une vie sexuelle.
5. Mon état de santé m'empêche complètement d'avoir une vie sexuelle.

Avez-vous autre chose à ajouter ou à préciser?

MERCI DE VOTRE PARTICIPATION! Elle est très précieuse.

Si vous avez des questions ou si vous avez besoin d'aide pour remplir ce questionnaire, vous pouvez contacter Émélie Rondeau
Téléphone : 514-345-4931 poste 5123
Courriel : emelie.rondeau@recherche-ste-justine.qc.ca

